Aus der Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie,
Sterilität und Familienplanung der Frauenklinik und
Poliklinik des Universitätsklinikum Steglitz
Abteilungsleiter: Prof. Dr. J. Hammerstein

DIE BIOVERFÜGBARKEIT VON ETHINYLESTRADIOL (EE) UND d-NORGESTREL (d-NG) BEI FRAUEN NACH ILEOJEJUNALER BYPASS-OPERATION WEGEN ADIPOSITAS

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Thomas Barth
Köln

1986

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549614_0050

Druck: Copy-Center in Dahlem
Ladenbergstraße 2-4
1000 Berlin 33
Tel. 831 40 25

Aus der Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie,
Sterilität und Familienplanung der Frauenklinik und
Poliklinik des Universitätsklinikum Steglitz
Abteilungsleiter: Prof.Dr.J.Hammerstein

DIE BIOVERFÜGBARKEIT VON ETHINYLESTRADIOL (EE) UND d-NORGESTREL (d-NG) BEI FRAUEN NACH ILEOJEJUNALER BYPASS-OPERATION WEGEN ADIPOSITAS

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Thomas Barth
Köln

1985

Referent: Prof. Dr. F. Zielske (verstorben)
Prof. Dr. J. Hammerstein

Koreferent: Prof. Dr. Nevinny-Stickel

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 30. Oktober 1986

Meinen Eltern gewidmet

Verzeichnis der Abkürzungen

EE	Etinylestradiol
d-Ng	≙ Levonorgestrel
SHBG	Sex hormone binding globuline
BSA	Bovin-Serum-Albumin-Puffer
FSH	Follikelstimulierungshormon
LH	Luteinisierungshormon
PRL	Prolaktin
PIF	Prolactin-inhibiting factor
KÖF	Körperoberfläche
SSW	Schwangerschaftswoche

Inhalt

		Seite
1.	Einleitung	8
1.1.	Die Ileojejunostomie und ihre Bedeutung für eine Schwangerschaft	
1.2.	Grundzüge der Pharmakologie kontrazeptiver Steroide	11
1.3.	Bioverfügbarkeit kontrazeptiver Steroide bei Ileojejunostomie	14
2.	Fragestellung	16
3.	Material und Methoden	17
3.1.	Chemikalien und Puffer	17
3.2.	Versuchsanordnung	18
3.2.1.	Probandinnen	18
3.2.2.	Experimenteller Ansatz	18
3.3.	Hormonbestimmungen	20
3.3.1.	Radioimmunoassay von EE	20
3.3.1.1.	Herstellung der Säulen für die Chromatografie	20
3.3.1.2.	Reinigung des Radioliganden	21
3.3.1.3.	Herstellung von Serum-Pools mit definierten EE-Konzentrationen zur Qualitätskontrolle	22
3.3.1.4.	Titration des Antiserums	24
3.3.1.5.	Extraktion und Isolierung des EE aus dem Probandenserum	26
3.3.1.6.	Radioimmunoassay	27
3.3.2.	Radioimmunassay von d-Ng	31
3.3.3.	Radioimmunoassay von FSH, LH und PRL	33
3.3.4.	Radioimmunoassay von Progesteron	35
4.	Ergebnisse	36
4.1.	EE-Radioimmunoassay	36

		Seite
4.1.1.	Genauigkeit und Präzision	36
4.1.2.	EE-Serum-Spiegel der Probandinnen mit und ohne Ileojejunostomie im Individualverlauf	38
4.2.	d-Ng-Radioimmunoassay	43
4.2.1.	Genauigkeit und Präzision	43
4.2.2.	d-Ng-Serum-Spiegel der Probandinnen mit und ohne Ileojejunostomie im Individualverlauf	50
4.3.	EE- und d-Ng-Serumspiegel der Probandinnen mit und ohne Ileojejunostomie im Vergleich der Gesamtkollektive zueinander	60
4.4.	FSH-, LH- und PRL-Radioimmunoassay	66
4.4.1.	Genauigkeit und Präzision	66
4.4.2.	FSH-, LH- und PRL-Serum-Spiegel bei Frauen mit und ohne Ileojejunostomie	66
4.5.	Progesteron-Radioimmunoassay	69
4.5.1.	Genauigkeit und Präzision	69
4.5.2.	Progesteron-Serum-Spiegel bei Frauen mit und ohne Ileojejunostomie	69
5.	Diskussion	71
5.1.	Kritische Vorbmerkungen	71
5.1.1.	Zur Patientinnenauswahl und Versuchsanordnung	71
5.1.2.	Zum Einfluß des Körpergewichts und des Fettgewebes auf die Pharmakokinetik	71
5.1.3.	Andere mögliche Einflußfaktoren auf die Pharmakokinetik	74
5.1.4.	Zur radioimmunologischen Bestimmung der geprüften Steroide	75
5.1.5.	Zur Vergleichbarkeit mit anderen Studien	75
5.2.	Bioverfügbarkeit von EE	76
5.3.	Bioverfügbarkeit von d- Ng	82

Seite

5.4. Ovulationshemmung 84
5.5. Schlußfolgerungen 85

6. Zusammenfassung 87

7. Literaturverzeichnis 89

8. Danksagung 96

9. Lebenslauf 98

1. Einleitung

1.1. Die Ileojejunostomie und ihre Bedeutung für eine Schwangerschaft

Wenngleich die "Fettleibigkeit" heute vom sozialmedizinischen Aspekt her eine große Bedeutung erlangt hat, sind die Zahlen zur Häufigkeit der Fettleibigkeit noch immer von eingeschränkter Repräsentanz und Zuverlässigkeit. Dies liegt zum einen in der Schwierigkeit der Erstellung statistisch einwandfreier Ist-Werte und aussagekräftiger Vergleichswerte, zum anderen in dem Problem, eine einwandfreie Grenze zwischen Normalgewicht und Fettleibigkeit zu ziehen.
Der für die Praxis wohl noch am gebräuchlichste Wert ist immer noch der Broca-Index: Körperlänge (in cm) - 100 = Normalgewicht (in kg). Hieraus läßt sich wiederum das Idealgewicht ermitteln, mit dem die längste Lebensdauer zu erwarten ist: Broca-Index - 10% für Männer, - 15% für Frauen.

Ergeben sich bereits bei der Definition der Fettleibigkeit gewisse Schwierigkeiten, so ist auch ihre letzte kausale Ursache bis heute noch nicht geklärt. Gängige Definitionen der Fettleibigkeit lassen daher auch bewußt jeden Hinweis auf die Ätiologie außer acht. Als gesichert gilt bislang lediglich, daß Fettleibigkeit immer aus einem Ungleichgewicht zwischen Zufuhr und Verbrauch von Nahrung entsteht. Die Verschiebung des Gleichgewichts führt zu einer vermehrten Speicherung von Triglyceriden im Fettgewebe mit der Folge einer Zunahme der Zahl der Adipozyten.
Nur bei einem geringen Teil der Fettleibigen findet man organische primär-endokrin-zerebrale Regulationsstörungen: Störungen im Bereich des Hypothalamus durch Tumore und Entzündungen, funktional-endokrine Störungen wie das Syndrom der polycystischen Ovarien (PCO-Syndrom), der Morbus Cushing bzw. das Cushing-Syndrom oder ein Insulinom.
Als gesichtert gilt eine genetische Komponente der Fettleibigkeit bislang beim Prader-Willi-Syndrom sowie beim Laurence-Moon-Bardet-Biedl-Syndrom.

Für den weit überwiegenden Teil der Gewichtszunahme kann man wohl psychische Gründe anführen.
Haben mäßig Fettleibige hinsichtlich ihrer Lebenserwartung eine recht gute Prognose, so erhöht sich die Morbidität bei erheblicher Fettleibigkeit. Erkrankungen von Herz und Kreislauf, Diabetes mellitus, Gicht oder andere Stoffwechselleiden, Erkrankungen des Bewegungsapparates und der Gefäße, Dyspnoe in Form des sog. Pickwickier-Syndroms, Menstruationsstörungen, Infertilität sowie Komplikationen bei operativen Eingriffen kommen bei Fettleibigen häufiger vor. Besonders schlecht wird die Prognose bei zusätzlicher Arteriosklerose oder essentieller Hypertonie. Hier wird die Frage nach einer effizienten Therapie vordringlich.

Der Anstoß zur chirurgischen Behandlung extremer Adipositas ergab sich aus den schlechten Erfolgen und Rezidiven bei konservativer Therapie. Ausgehend von den ersten Versuchen Payne's im Jahre 1956, extrem fettleibige Patienten durch Dünndarmausschaltung zu behandeln, also artefiziell die Resorption von Energieträgern und anderen Stoffwechselbausteinen einzuschränken, wobei zunächst noch eine Jejuno-coecostomie durchgeführt wurde, galt längere Zeit als Methode der Wahl die Ileojejunostomie, wie sie z.B. von Payne und DeWind (1969) vorgeschlagen wurde. (Heute wird diese Methode durch andere Operationstechniken wie Verkleinerung des Magens oder einen Gastrojejunostomie-Bypass ersetzt.)

Diese Operation wird in den meisten Fällen von einer drastischen Gewichtsabnahme gefolgt, jedoch ist das Risiko von Komplikationen und Fernwirkungen relativ hoch. Insbesondere traten Störungen auf Seiten des Elektrolythaushaltes infolge langanhaltender Durchfälle (Helsinger u. Rootwelt 1969), eine Abnahme der Resorption von Vit. B 12, Eisen, Folsäure und anderer Nährstoffe auf (Helsinger u. Rootwelt 1969; Buchwald 1964; Payne 1969; Salmon 1971). Weiterhin wurden eine Hypoalbuminämie, Fettstühle, Leber-Dekompensation (Payne 1969), Haarverlust (Payne 1963) und Chole-

lithiasis (Small 1972) beobachtet.

Handelt es sich bei den Patienten mit Ileojejunostomie um Frauen, die gravide werden, so ist verständlich, daß eine metabolische Umstellung des mütterlichen Organismus als Addierung zu diesem bereits komplexen Bild zusätzlich Probleme heraufbeschwören kann.
Fälle von Schwangerschaft nach Ileojejunaler-Bypass-Operation sind bisher rar. So beschreibt Wills (1971) sechs Schwangerschaften von Frauen mit Dünndarmausschaltung, bei denen die Resorption für die Ernährung sowohl von Mutter wie auch Kind ausreichend war. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Olow et al. (1976) bei vier Schwangerschaften nach Ileojejunostomie sowie Tuszewski et al. (1979) und Ayromlooi et al. (1977).

Weitere Untersucher wie z.B. Everett et al. (1974) beschrieben jedoch andere Ergebnisse: Diese Arbeitsgruppe berichtet den Fall einer adipösen Multipara, die nach Ileojejunostomie schwanger wurde und ein unreifes, unterernährtes und azidotisches Kind gebar.
Zu ähnlichen Ergebnissen kam eine Untersuchung von Loludice et al. (1980). Sie berichten über eine Patientin, die wegen schweren Erbrechens und Durchfall sowie vermuteter intrauteriner Fehlentwicklung des Kindes sogar parenteral ernährt werden mußte.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß bei einer Schwangerschaft nach Ileojejunostomie immer die Gefahr eines small-for-date-baby oder sogar dystrophen Kindes mit niedrigem Apgar-Score sowie metabolischer und respiratorischer Azidose aufgrund der intrauterinen Hypoxie besteht.

Diese Risiken können zwar in modernen geburtshilflichen Zentren durch engmaschige pränatale Überwachung unter Einbeziehung des biparietalen Durchmessers, der 24-h-Östradiol-Bestimmung ab 32. Schwangerschaftswoche (SSW) sowie des Oxytocin-Belastungs-Tests ab 34. SSW fast

eliminiert werden, doch stellt sich deshalb besonders die Frage nach einer effizienten Schwangerschaftsverhütung.

1.2. Grundzüge der Pharmakologie kontrazeptiver Steroide

Kontrazeptive Steroide werden seit mehr als 20 Jahren zur Schwangerschaftsverhütung angewendet. Die als orale Antikonzeptiva wohl mit am weitesten verbreiteten synthetischen Steroide sind das 17 -α - Ethinylestradiol (EE) und das d-Norgestrel (d-Ng ≙Levonorgestrel). Trotz langer und fundierter klinischer Erfahrung in der Anwendung dieser steroidalen Kontrazeptiva hat man erst in jüngerer Zeit Daten über die Pharmakokinetik und Resorption dieser Komponenten im Menschen sammeln können. Erst die Entwicklung radioimmunologischer Verfahren zur Bestimmung der Serum-Spiegel dieser synthetischen Steroide in den letzten Jahren machte die Untersuchung der unterschiedlichen klinischen Probleme möglich.

Die bisher vorliegenden Ergebnisse von Studien über die Pharmakokinetik und den Metabolismus von EE und d-Ng sind in der Arbeit von Helton u. Goldzieher (1977) sowie Hammerstein et al. (1979) zusammengefaßt.
Hormonale Kontrazeptiva werden hauptsächlich im Jejunum und oberen Dünndarm resorbiert. Nach oraler Gabe von kommerziellen Tabletten wurden die maximalen Serum-Spiegel in der Regel 1 h p.adm. erreicht (de la Pena 1975; Goldzieher u. Kraemer 1972; Reed et al. 1972), wobei auf den Dickdarm begrenzte Durchfallerkrankungen die Hormonresorption nicht beeinflussen (Zielske 1982). Trotz der schnellen Resorption liegt die Bioverfügbarkeit für EE wegen der schnellen Verstoffwechselung in Darmwand und Leber infolge eines ausgeprägten "First-pass-Effektes" nur bei ca. 43% (Back et al. 1979; Hümpel et al. 1979). Ungefähr 80% des EE liegen nach der Metabolisierung als Sulfat-Konjugate vor (Reed et al 1972), wobei nach neueren Untersuchungen noch andere, bisher nicht näher identifizierte Metabolite existieren müssen. Abgesehen von

den Konjugaten werden jedoch unverändert noch bis zu 16,5% im Urin und bis zu 9% in den Fäzes ausgeschieden. 95% des konjugierten EE-Sulfates werden im Plasma unspezifisch an Albumin gebunden, eine Bindung an das SHBG findet nich statt, wobei die biologisch aktive Komponente das freie, nicht Protein-assoziierte EE ist, während das konjugierte EE-Sulfat möglicherweise eine Reservoirfunktion zu haben scheint.

Das d-Ng hingegen wird in hohem Maße sowohl an Albumin, allerdings mit geringerer Affinität, aber höherer Kapazität, als auch an das Sex-hormone-binding-globuline (SHBG) gebunden, und zwar mit hoher Affinität, jedoch mit niedrigerer Kapazität. EE selbst erhöht die Kapazität für d-Ng (Nilsson et al. 1978).
Das d-Ng unterliegt keinem "First-pass-Effekt" und ist in seiner Bioverfügbarkeit somit uneingeschränkt (Back et al. 1981; Hümpel et al. 1977).
Man diskutiert eine Metabolisierung des EE bereits während der Resorption im Darm durch Glukuronyl-Transferasen und Sulfokinasen, wobei jedoch praktisch noch keine genauen Daten über diesen Stoffwechselschritt vorliegen. Das d-Ng unterliegt keinerlei Verstoffwechselung durch die Darm-Mucosa.

Die synthetischen Steroide unterliegen ebenso wie die natürlichen Östrogene und Gestagene dem enterohepatischen Kreislauf und werden zu einem Großteil in der Galle ausgeschieden und wieder reabsorbiert. Eine wichtige Konsequenz dieses enterohepatischen Kreislaufes ist zum einen die verlängerte Wirkung der Steroide und zum anderen die Beeinflussung der Bioverfügbarkeit durch die intestinale Mikroflora und Mucosa.
Über die Gesamtkörperverteilung und Speicherung im menschlichen Gewebe liegen nach wie vor nur begrenzte Daten vor.
Die Ausscheidung erfolgt zum Teil über die Fäzes, sowie

in einem geringeren Ausmaß über den Urin (Speck et al. 1976), wobei z.B. das EE als freies Steroid, aber auch als β- Glukuronid ausgeschieden wird.
Williams und Goldzieher konnten 1975 diese Konjugate mittels Sephadex-Chromatografie in fünf Gruppen unterteilen. Auch Progesteron-Metaboliten wurden z.T. unkonjugiert, z.T. in konjugierter Form z.B. als Mono- oder Disulfate isoliert (Laatikainen u. Vikho 1970; Eriksson u. Gustafsson 1971).

Ihre Wirkung üben die synthetischen Sexualsteroide auf den Uterus, auf die Ovarien, die Hypothalamus-Hypophysen-Achse, aber auch auf die andere Gewebe aus, wobei diese Wirkung wiederum stark von der Bindung an Plasma-Proteine, dem enterohepatischen Kreislauf, der Speicherung und Ausscheidung und natürlich von der Dosierung, der Galenik, dem Applikationsweg sowie der Applikationsdauer abhängt.

Trotz der zunehmend engmaschiger werdenden Informationen über die Kontrazeptiva bleibt - wie verschiedene Untersucher auf einem Workshop über die klinische Pharmakologie der Kontrazeptiva (Hammerstein et al. 1979) feststellten - unser Verständnis über die Bioverfügbarkeit und Pharmakodynamik von EE und d-Ng noch recht lückenhaft.

1.3. Bioverfügbarkeit kontrazeptiver Steroide bei Ileojejunostomie

In unserer Studie sollte mittels bekannter radioimmunologischer Methoden untersucht werden, welche Serumspiegel von EE und d-Ng bei Patientinnen mit ileojejunaler Bypass-Operation bei oraler Einnahme kontrazeptiver Steroide vom Zweiphasen-Typ erreicht werden können.
So äußerte noch 1976 Drill die Ansicht, daß eine effektive Steroidabsorption bei Frauen nach Ileojejunostomie nicht mehr gewährleistet sein könnte, da ein Bypass die resorptive Fläche wesentlich reduzieren würde.
Ob die Bioverfügbarkeit der kontrazeptiven Steroide durch diese Operation in einem solchen Umfang beeinträchtigt werden könnte, daß die kontrazeptive Sicherheit nicht mehr gewährleistet ist, war zu Beginn unserer Studie noch nicht im einzelnen geklärt.
Lediglich Johansson und Kral (1976) hatten eine Kurzmitteilung veröffentlicht, nach der sie bei sechs Frauen mit End-zu-Seit-Ileojejunostomie wesentlich erniedrigte Serum-Spiegel für Norethindron und Levonorgestrel gefunden hatten. Aus dem ebenfalls erniedrigten SHBG-Serumspiegel folgerten sie als wahrscheinlichere Ursache der erniedrigten Sexualsteroid-Serumspiegel eine defekte Synthese dieses Globulins in der Leber und weniger die Malabsorption.
Erst nach Beendigung unserer eigenen Studie wurde 1982 von Anderson et al. eine Arbeit veröffentlicht, in der sie - allerdings unter Verwendung anderer Steroide und einer anderen Versuchsanordnung - zu dem Ergebnis kamen, daß keine veränderten Serum-Spiegel bei Frauen 1 Jahr nach Ileojejunostomie nachgewiesen werden konnten.

Nach den bisher vorliegenden Erkenntnissen über die Resorption und Pharmakokinetik von EE und d-Ng ist bekannt, daß die Enzyme der intestinalen Microflora und Mucosa wesentlich die Bioverfügbarkeit und die Blutspiegel an aktivem Hormon beeinflussen. Da diese bei Frauen mit Ileojejunostomie zumindest als quantitativ verändert

4 Patientinnen wollten Kinder, hiervon:

1 Pat. : Frühgeburt, Sectio wegen Mangelentwicklung, Kind: 1 700g
1 Pat. : normale Schwangerschaft, gesundes Kind
1 Pat. : normale Schwangerschaften, 2 gesunde Kinder, dazwischen 2 Jahre Kontrazeption mit Neogynon^{R}
1 Pat. : keine Information

17 Patientinnen wollten keine Kinder, hiervon:

3 Pat. : ungewollte Schwangerschaft, Abruptio
2 Pat. : sterilisiert
1 Pat. : Kontrazeption mit Eugynon^{R}
1 Pat. : Kontrazeption mit Neostediril^{R}
1 Pat. : Kontrazeption mit Exlutana^{R}
2 Pat. : Art der hormonalen Kontrazeption nicht geklärt
1 Pat. : vor Bypass-OP Hysterektomie
1 Pat. : vor Bypass-OP Hysterektomie wegen Carcinoma-colli
1 Pat. : verzichtete auf hormonale Kontrazeptiva wegen Durchfällen
2 Pat. : Kontrazeption mit Intra-Uterin-Pessar
2 Pat. : unbekannt

angenommen werden müssen, ist die Feststellung, ob überhaupt bzw. in welcher Höhe eine Resorption von hormonalen Steroiden stattgefunden hat, im Hinblick auf die kontrazeptive Sicherheit von erheblicher Bedeutung. Erst dann kann man diesen Patientinnen die Einnahme oraler Kontrazeptiva als nach wie vor sicherste Methode der Schwangerschaftsverhütung empfehlen.
Insbesondere im Hinblick auf eingreifendere und psychisch belastendere Methoden, wie z.B. die Sterilisation, die bei einigen der von uns untersuchten Patientinnen durchgeführt worden war, ist eine klare Beantwortung dieser Frage von Bedeutung.
Über die Erfahrung mit Kontrazeptiva bei im Klinikum Steglitz operierten und von PD Dr. V Jaluvka betreuten 21 Frauen unter 4o Jahren mit ileojejunalem Bypass liegen uns bislang die in Tab. 1 zusammengefassten Daten vor (PD Dr.V. Jaluvka, pers. Mitteilung).
Schließlich wäre auch denkbar, daß sich die Ergebnisse unserer Studie modellhaft auch auf die Resorption anderer Pharmaka übertragen ließen.

2. Fragestellung

Veränderungen der resorptiven Fläche sind - neben der intestinalen Microflora und dem Zustand der Darmschleimhaut - der wichtigste Faktor einer beeinträchtigten Wirksamkeit hormonaler Kontrazeptiva.
Inwieweit dies nach einer Bypass-Operation für die in oralen Antikonzeptiva am häufigsten verwendeten Substanzen, EE und d-Ng gelten könnte, war Ziel dieser Studie.

3. Material und Methoden

3.1. Chemikalien und Puffer

WHO-Puffer: (g/l aqua dest.) Nach Angaben der WHO

2,35g NaH_2PO_4 H_2O
11,6 g Na_2HPO_4 2 H_2O
8,8 g NaCl
0,1 g Merthiolat (Sigma Chemie, München)
1,0 g Gelatine

pH 7,2 - 7,4

WHO-Charcoal: (g/l WHO-Puffer) Nach Angaben der WHO

6,250 g Aktivkohle (Norit A, Fa. Serva, Heidelberg)
0,625 g Dextran (T 70, Fa. Pharmacia Fine Chemicals, Uppsala)

BSA-Puffer: (g/l aqua dest.)

6,9 g Na_2HPO_4 2 H_2O
3,5 g KH_2PO_4
9,0 g NaCl
0,9 g NaN_3 (Fa. Riedel de Haen, Hannover)
1,0 g Rinderserumalbumin (Fa. Serva, Heidelberg)

pH 7,0

BSA-Charcoal: (g/l BSA-Puffer)

5,0 g Aktivkohle
0,5 g Dextran

Soweit nicht anders angegeben, wurden Chemikalien und Lösungsmittel der Fa. Merck, Darmstadt verwendet und wiesen den Reinheitsgrad p.a. auf.

3.2. Versuchsanordnung

3.2.1. Probandinnen

Die Studie wurde von November 1980 bis März 1982 an sechs Frauen in der Abteilung für Endokrinologie, Sterilität und Familienplanung der Frauenklinik und Poliklinik des Universitätsklinikum Steglitz der Freien Universität Berlin durchgeführt.
Die sechs Patientinnen (s. Tab. 2) hatten sich wegen extremer Adipositas in den Jahren 1974 bis 1975 an der Chirurgischen Klinik und Poliklinik des Universitätsklinikum Steglitz der FU Berlin einer Operation unterzogen, bei der eine Dünndarmausschaltung mit terminolateraler Ileojejunostomie durchgeführt wurde.
Als Kontrollen dienten fünf Frauen (s. Tab 2 a) mit physiologischer Magen-Darm-Passage.
Beide Gruppen wurden in einem Merkblatt auf mögliche Nebenwirkungen wie vorübergehendes Spannungsgefühl in den Brüsten, Magenbeschwerden, leichte Übelkeit, ev. auch Kopfschmerzen oder Hautjucken, hervorgerufen durch das Ethinylestradiol, sowie leichte Appetitsteigerung, Müdigkeit oder Mattigkeit durch dasd-Norgestrel hingewiesen und gaben ihre schriftliche Einverständnis. Alle Frauen waren in gutem körperlichen und Allgemeinzustand und hatten vor der Studie mindestens während eines Zyklus keine hormonalen Kontrazeptiva sowie sonstige Medikamente zu sich genommen.

3.2.2. Experimenteller Ansatz

Beginnend mit dem 5. Tag nach Einsetzen der Menstruationsblutung erhielten beide Versuchsgruppen vom 5. bis zum 24. Zyklustag 50 µg EE (2,5 Tbl. Progynon C^R) und zusätzlich vom 15. Zyklustag an 250 µg d-Ng (d-Norgestrel, Schering AG) täglich per os. Die Präparate wurden uns freundlicherweise von der Fa. Schering AG zur Verfügung gestellt.
Um die Versuchsbedingungen soweit als möglich den Einnahme-

Tab.: 2

Daten zur Vorgeschichte der Probandinnen mit Ileojejunostomie

	Alter	Parität	Jahr der OP	Körpergewicht (kg)	Größe (cm)	Körperoberfläche *) (m^2)
I.K.	30	0	1975	84,7	159	1,85
M.G.	42	2	1975	94,8	167	2,03
E.H.	40	2	1974	79,8	165	1,97
M.J.	31	2	1975	76,0	175	1,90
W.K.	32	2	1975	84,0	178	2,02
C.B.	37	2	1974	81,5	171	1,93

Tab.: 2a

Daten zur Vorgeschichte der Probandinnen mit physiologischer Magen-Darm-Passage

	Alter	Parität	Körpergewicht(kg)	Größe (cm)	Körperober- *) fläche(m^2)
G.B.	26	0	53,5	160	1,54
G.T.	31	0	52,0	164	1,53
S.B.	27	0	62,5	160	1,63
M.D.	21	0	62,0	175	1,76
U.R.	31	0	59,5	170	1,69

*) ermittelt nach dem Nomogramm von Dubois u. Dubois (1916)

bedingungen des täglichen Lebens anzupassen, wurde darauf verzichtet, die Tabletteneinnahme nach einer mehrstündigen Nüchternphase erfolgen zu lassen.
Nach Hormoneinnahme, die mit 150 ml Wasser erfolgte, nahmen die Probandinnen für 2 Stunden keine Nahrung zu sich. Während der übrigen Zeit der Studie erfolgte Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme ad libidum.
Das Applikationsschema verdeutlicht Abb. 1.
Die Blutentnahmen wurden aus den Cubitalvenen am 5. sowie am 15. Zyklustag vor, 1/2, 1, 2 und 4 Stunden nach Applikation vorgenommen, an den übrigen Zyklustagen jeweils 1 h p.adm., und zwar im zweitägigen Rhythmus.
Das Blut gerann anschließend 15 Min. bei Raumtemperatur. Das Serum wurde nach einer Zentrifugation von 20 Min. bei 3 000 rpm in einer Stock-Zentrifuge abgehoben und bis zur Analyse bei -20°C eingefroren.

3.3. Hormonbestimmungen

3.3.1. Radioimmunoassay von EE

3.3.1.1. Herstellung der Säulen für die Chromatographie

Zur Reinigung des Radioliganden sowie zur Isolierung des EE aus dem Probandinnen-Serum wurden folgende Celite-Säulen verwendet:
Celite (Type 545, gereinigt und geglüht, Serva Feinbiochemica, Heidelberg) wurde über Nacht in offenen Porzellan-Tiegeln in einem Muffelofen auf 540°C erhitzt, um Restfeuchtigkeit zu entfernen. Es erfolgte die Zugabe von jeweils 0,5 ml Äthylenglykol/1 g Celite (v/w) als stationäre Phase. Das Gemisch wurde mittels eines Glasstabes für 15 Min. per Hand gerührt. Als Mikro-Säulen wurden 5 ml-Glas-Auslauf-Pipetten (Fa. Brand) verwendet, mit jeweils 0,5 g des Gemisches in einem Arbeitsgang gepackt,

ca. 80 x in einem Schüttelgerät aufgestanzt und mit einem Teflonstab zusammengedrückt. In einem zweiten Arbeitsgang erfolgte die Zugabe von weiteren 0,5 g des o.g. Gemisches; anschließend wurden die Säulen erneut ca. 80 x aufgetippt und dann mit dem Teflonstab auf ihre endgültige Packhöhe von ca.3,2 cm bei einem Durchmesser von ca. 0,4 cm komprimiert.
Die Säulen wurden nun je einmal mit 3,5 ml Isooctan unter schwachem Stickstoff-Druck vorgewaschen und bis zur weiteren Verwendung mit einem Überstand von jeweils 3,5 ml Isooctan abgestöpselt bei Raumtemperatur in einem lichtundurchlässigen Gefäß aufbewahrt.

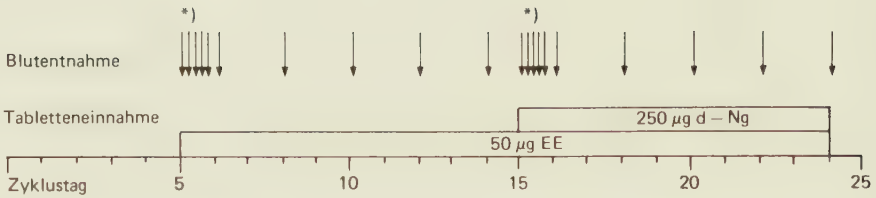
3.3.1.2. Reinigung des Radioliganden

Als Radioligand wurde das 17 -α- 6,7-^{3}H(N)-EE mit einer spezifischen Aktivität von 44 Ci/mMol der Fa. New England Nuclear (GmbH), Frankfurt a.M. verwendet.
Die Reinigung erfolgte in 3-wöchigem Abstand mittels Säulenchromatographie, wie sie weiter unten beschrieben wird. Im wesentlichen bedienten wir uns hierbei der Methode von Stanczyk et al. (1980), modifiziert nach Abraham G.E. (1975), sowie Vorschlägen der WHO.
Zur Reinigung wurden jeweils 50 µCi des ^{3}H-EE nach Vertreiben des Lösungsmittels unter einem N_2-Strom bei 60°C in 1 ml 30% Benzol/Isooctan (v:v) aufgenommen.
Sodann wurde eine der in Abschnitt 3.3.1.1. beschriebenen Mikrosäulen ein zweites Mal mit 3,5 ml Isooctan vorgewaschen, wobei die Waschung unter Druck mit N_2 und einer Tropfgeschwindigkeit von ca. 4 Tr./Min. erfolgte.
Nach Auftrag des zu reinigenden Radioliganden wurde die Säule mit 5 ml 30% Benzol in Isooctan (v:v), gefolgt von 2 ml Benzol, gewaschen und der Durchlauf verworfen. Die ^{3}H-EE-Fraktion wurde dann mit 4 ml 5% Äthylacetat in Benzol (v:v) eluiert und das Lösungsmittel anschließend

bei 60°C unter einem N_2-Strom vertrieben.
Bis zur weiteren Verwendung wurde das gereinigte ^{3}H-EE in Äthanol abs. bei 4°C verwahrt, wobei 10 µl durchschnittlich 300 000 cpm (bei dem von uns verwendeten Szintillationszähler) enthielten.

3.3.1.3. Herstellung von Serum-Pools mit definierten EE-Konzentrationen zur Qualitätskontrolle

Nicht-markiertes EE wurde von der Fa. Sigma Chemical Company, St. Louis, USA, verwendet.
Eine Plasmakonserve aus der Blutbank des Universitätsklinikum Steglitz wurde 2 x für 10 Min. bei 3 000 rpm in einer Stock-Zentrifuge zentrifugiert und über einen Faltenfilter gereinigt.
Nach Zugabe von 5 g Aktivkohle auf 100 ml Serum folgte eine zweistündige Inkubation bei +46°C unter ständigem Schütteln in einem Wasserbad, um sämtliche im Serum gelösten Steroide zu binden. Der Inkubation schlossen sich vier Zentrifugationen für 20 Min. bei 3 000 rpm an, um die an Aktivkohle adsorbierten Steroide zu sedimentieren. Ein Teil des Serums wurde in 1,3 ml-Chargen als sog. "blankpools", die keinerlei Steroide enthielten, bei -20°C eingefroren. Zu dem Rest folgte die Zugabe berechneter Mengen EE, um eine Endkonzentration von jeweils 80 pg/ml bzw. 400 pg/ml EE zu erreichen. Diese Testserum-Pools wurden ebenfalls in 1,3 ml-Chargen bei -20°C eingefroren.



*) Tage d. Resorptionskinetik

Abb.: 1 Applikationsschema zur peroralen Einnahme von 50 µg EE und 250 µg d-Ng ab dem 5. bzw. 15. Zyklustag

3.3.1.4. Titration des Antiserums

Das Antiserum wurde uns freundlicherweise von Dr. C.E. Cook vom Research Triangle Institute (RTI), North Carolina, USA, zur Verfügung gestellt. Es wurde im RTI durch Sensibilisierung von weißen Kaninchen, Stamm Neuseeland, gegen EE-7-(3-Thiopropionsäure)-Rinder-Serum-Albumin gewonnen.
Dr. Cook gibt eine Kreuzreaktion von 1,2% zu Östradiol, von 1,0% zu Mestranol und von 1,0% zu Norethindron an. Er empfiehlt eine Verdünnung von 1:7 000 bis 1:8 00, um eine 30%-ige Bindung zu erzielen (pers. Mitteilung).
Um dies zu objektivieren, wurde eine eigene Titrationskurve in einem Verdünnungsbereich von 1:500 bis 1:16 000 angelegt.
Hierzu wurden jeweils 0,4 ml Antiserum in abfallender Konzentration mit 0,4 ml WHO-Puffer sowie mit 0,1 ml ^{3}H-EE (entsprechend einer Aktivität von 10 000 cpm in dem von uns verwendeten Szintillationszähler) versetzt und für eine Zeitspanne von 16 Stunden bei 4°C inkubiert. Nach dieser Zeit erfolgte die Zugabe von jeweils 0,2 ml WHO-Charcoal, um das freie, nicht an Antikörper gebundene ^{3}H-EE zu trennen. Nach gründlicher Durchmischung der Proben mit einem Schüttelgerät erfolgte eine zweite Inkubation für 15 Min. bei 4°C. Zur Trennung von dem an die Aktivkohle gebundenen freien ^{3}H-EE und den in Lösung befindlichen Antigen-Antikörper-Komplexen wurden die Proben anschließend für 20 Min. bei 4°C und 3 000 rpm in einer Beckmann-Kühlzentrifuge J-6 B (≙ 1 800 x g) zentrifugiert.
Im Überstand befand sich nunmehr der Antigen-Antikörper-Komplex, der durch Dekantieren in Szintillationsfläschen aus Glas (High performance glass vials, 20 ml standard size, Fa. United Technologies Packard) überführt wurde. Es folgte die Zugabe von 10 ml Flüssig-Szintillatior (Insta-Gel No. 601 30 09 der Fa. United Technologies Packard) je Probe zur Radioaktivitätsmessung, die nach Abkühlen der Proben für mindestens 1 Stunde bei 4°C im Flüssig-Szintillationsgerät (Tricab-Flüssigkeits-Szintillations-Spektrometer, Mod. 3380, der Fa. Packard Ind.) erfolgte.
Abb. 2 zeigt die Titrationskurve. Eine 30%-ige Bindung des Antiserums (AS) wurde bei einer AS-Verdünnung von 1:8 000 erreicht.

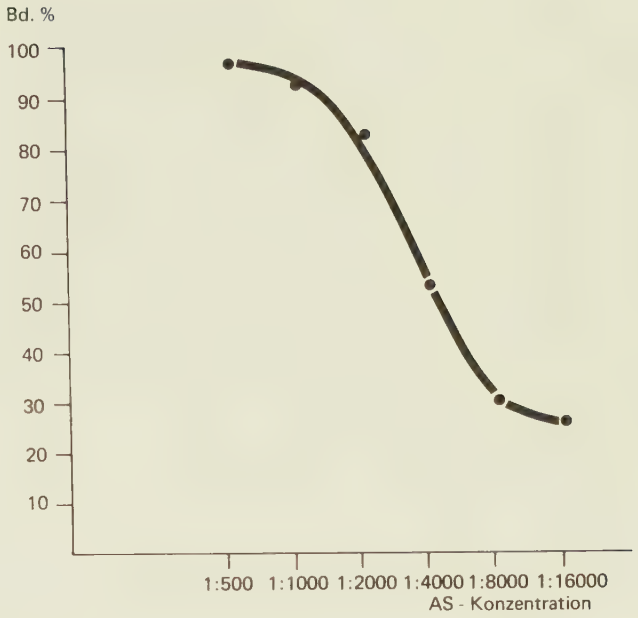


Abb.: 2 Titrationskurve zur Bestimmung der Bindungskapazität des EE-Antiserums

Für alle weiteren Versuche wurde jedoch eine Verdünnung von 1:5 000 vorgezogen, entsprechend einer Bindung von 42,5%, da die Titrationskurve in diesem Konzentrationsbereich einen annähernd linearen Verlauf zeigt.
Die Berechnung erfolgte anhand der Standard-Eichkurve nach dem "Logit-log-Schema" mittels eines Hewlett-Packard-Rechners, Mod. HP-25.

3.3.1.5. Extraktion und Isolierung des EE aus dem Probandenserum

Jeweils 1 ml der wie in Abschnitt 3.2.2. gewonnenen Serum-Proben wurden mit Eppendorf-Pipetten in Reagenzgläschen überführt, die zuvor mit Äther pro narcosi gespült wurden, um sie steroidfrei zu machen.
0,1 ml ^{3}H-EE (≙ 1 000 cpm) in WHO-Puffer wurden zu jeder Probe als interner Standard zur Berechnung der Ausbeute hinzugegeben.
Die Proben wurden in einem Schüttelgerät (Mini-Shaker, Modell Kühner, Fa. B.Braun, Melsungen) gut durchmischt und dann für 30 Min. bei 37°C zur Äquilibrierung stehengelassen.
Nach der Inkubation erfolgte die Zugabe von je 10 ml Äther p.n. zur Extraktion. Hierzu wurden die Röhrchen 60 sec auf einem Wirbel-Mixer (Mixomat, Fa. Boskamp) geschüttelt, wobei eine klare Phasentrennung erfolgte. Nach dem Ausfrieren der wässrigen Phase in einem Gemisch von Aceton/festem CO_2 wurde die organische Phase in Szintillationsgläschen (wie in Abschnitt 3.3.1.4. beschrieben) dekantiert. Nach Entfernung des Äthers im Stickstoffstrom unter Erwärmung der Proben auf 60°C wurden die Rückstände in 1 ml 30% Benzol in Isooctan (v:v) gelöst.
Zur Trennung des EE von den übrigen Steroiden erfolgte als nächster Schritt die Säulenchromatographie.
Die Proben wurden auf die in Abschnitt 3.3.1.1. beschriebenen, ein zweites Mal mit 3,5 ml Isooctan vorgewaschenen Mikrosäulen aufgetragen. Es erfolgte eine Waschung mit 5 ml 30% Benzol in Isooctan (v:v) sowie mit 2 ml Benzol. Beide Durchläufe wurden verworfen.
Die EE-Fraktion wurde dann mit 4 ml 5% Äthylacetat in Benzol (v:v) eluiert. Nach Entfernung des organischen Lösungsmittels im Stickstoff-

strom bei 60°C wurden die Rückstände in jeweils 2 ml WHO-Puffer gelöst.

In gleicher Weise wie die Probanden-Serum-Proben wurden auch die im Abschnitt 3.3.1.3. beschriebenen Testserum-Proben zur Qualitätskontrolle für den Radioimmunoassay vorbereitet.

3.3.1.6. Radioimmunoassay (RIA)

Der EE-RIA wurde im einzelnen wie folgt ausgeführt (Tab. 3 + 4):
In jedem Ansatz wurde als Dreifachbestimmung eine Eichkurve mitgeführt. Die einzelnen Standardpunkte enthielten in jeweils 0,5 ml Endvolumen 2,5, 5, 10, 25, 50, 100, 250, 500 und 1 000 pg/ml EE. Die hierzu benötigten Standardlösungen wurden - ausgehend von einer methanolischen Lösung des zu bestimmenden, nicht radioaktiv-markierten EE mit einer Konzentration von 100 ng/ml - durch entsprechende Verdünnung mit WHO-Puffer hergestellt.
Zur Qualitätskontrolle des Assays wurden in Dreifachbestimmung jeweils 0,5 ml der oben genannten Testserum-Proben mit 80 bzw. 400 pg/ml EE in RIA-Glasröhrchen eingesetzt.
Jeweils 0,5 ml der in Abschnitt 3.3.1.5. beschriebenen Probandinnen-Serum-Proben von 2 ml wurden in Doppelbestimmung mit einer Eppendorf-Pipette in RIA-Glasröhrchen, sowie jeweils 0,5 ml zur Berechnung der Wiederfindung in Szintillationsfläschen überführt. Zu den letzteren Proben wurden anschließend 10 ml Flüssig-Szintillator hinzugegeben und im Szintillationszähler gemessen.
In jedes RIA-Röhrchen erfolgte nun die Zugabe von 0,1 ml ^{3}H-EE (ca. 10 000 cpm), sowie von 0,1 ml Antiserum in einer Verdünnung von 1:5 000. Die Zugabe von ^{3}H-EE und Antiserum erfolgte bei Raumtemperatur.
Um die Menge radioaktiv-markierten EE (Tracer), die tatsächlich pro Röhrchen zugeführt wurde, erfassen zu können, wurde eine Probe nur mit Puffer und Tracer eingesetzt (≙ Totalaktivität). Hierzu wurden in Dreifachbestimmung zu jeweils 0,8 ml WHO-Puffer 0,1 ml ^{3}H-EE hinzupipettiert.

Tab.: 3

EE-Radioimmunoassay

Antigen		Ethinylöstradiol (EE)
Antikörper	Hersteller	Dr. C.E.Cook, Research Triangle Institute (RTI), North Carolina, USA
	Immunogen	EE-7-(3-Thiopropriónsäure)-Rinder-Serum-Albumin
	Verdünnung im Ansatz	1 : 5 000
Tracer		17-α- 6,7-^{3}H(N) -EE
	Hersteller	Fa. New England Nuclear, Frankfurt a. M.
	spezifische Radioaktivität	44,0 Ci/mMol
Puffer		WHO-Puffer
Inkubation	Zeitraum	16 h
	Temperatur	+4°C
	Volumen	700 µl
Trennmethode		WHO-Charcoal
	Volumen	200 µl
	Zeitraum	15 Min.

Tab.: 4

Inkubationsansatz und eingesetzte Volumina des EE-RIA

	Arbeits-puffer (µl)	Serum-Proben (µl)	Tracer ^{3}H-EE (µl)	Anti-Serum (µl)		Charcoal (µl)
Totalaktivität	800	-	100	-	Inkubation: 16 h bei +4°C	-
Blank	600	-	100	-		200
Standardwerte	-	500	100	100		200
Kontrollseren	-	500	100	100		200
Probandinnen-Seren	-	500	100	100		200

Für die Bestimmung des Adsorbtionsgrades der freien, d.h. nicht an Antikörper gebundenen Antigene an die Aktivkohle, wurde 1 Probe nur mit Puffer, Tracer und Charcoal eingesetzt (=Blank). Hierzu wurden wieder in dreifacher Ausführung zu jeweils 0,6 ml WHO-Puffer 0,1 ml ^{3}H-EE hinzugesetzt und nach 16 stündiger Inkubation die WHO-Charcoal hinzugegeben.
Sämtliche Proben wurden auf einem Schüttelgerät gut durchmischt und nach einer Äqilibrierung bei 37°C für 30 Min. bei 4°C für 16 h inkubiert.
Nach Einstellung eines Gleichgewichtes zwischen den Reaktionspartnern im Inkubationsgemisch wurde der Antigen-Antikörper-Komplex vom freien Antigen getrennt, um die Bindung des Radioliganden an den Antikörper in jeder Probe quantitativ ermitteln zu können.
Hierzu wurde zunächst das nicht gebundene, freie Antigen an WHO-Charcoal adsorbiert. Im einzelnen wurden je Probe 0,2 ml WHO-Kohlesuspension mittels einer Kohlepumpe, Typ FE 213 der Fa. B.Braun, Melsungen, Pumpenkopf 200 µl, hinzugefügt. Die Proben wurden anschließend mit einem Schüttelgerät gut durchmischt. In der sich anschließenden Inkubation für 15 Min. bei 4°C und einer 20-minütigen Zentrifugation bei 3 000 rpm in einer Beckmann Kühlzentrifuge Mod. J-6B erfolgte die Trennung von gebundener und ungebundener Substanz. Der Überstand, der den Antigen-Antikörper-Komplex enthielt, wurde in Szintillationsfläschen dekantiert.
Nach Zugabe von je 10 ml Flüssig-Szintillator je Probe wurde die Radioaktivität in einem Flüssig-Szintillationsgerät (Typ: s.o., Zählausbeute ca. 30%, background 20 cpm, presettime: 5') gemessen.
Mit Hilfe der definierten Konzentrationen der Eichkurve wurde nach der "Logit-log-Transformation" die Substanz-Konzentration je Probe errechnet.

3.3.2. Radioimmunoassay von d-Ng

Die Bestimmungen wurden von Dr. B.Duisterberg durchgeführt (Dept. Pharmakokinetik, Schering AG, Berlin).
Tab. 5 zeigt ein Schema des d-Ng-RIA.
Die folgende Beschreibung stützt sich weitgehend auf seine Angaben:
Als Antikörper wurde von der Fa. Schering AG, Berlin, gegen Levonorgestrel 3-(O-Carboxymethyl)-oxim-BSA als Immunogen hergestelltes Antiserum in einer Verdünnung von 1:90 000 verwendet. (Kreuzreaktionen s. Orginalarbeit Spona,J. et al. (1977)). Der Tracer war 15,16-^{3}H-Levonorgestrel mit einer spezifischen Aktivität von 59,5 Ci/mMol der o.g. Firma.
Je nach Wirkstoffgehalt der Serumproben wurden 0,05 bis 0,2 ml Serum mit Eppendorf-Pipetten in RIA-Glasröhrchen überführt, mit physiologischer Kochsalzlösung auf 0,5 ml aufgefüllt und mit 2,5 ml Diäthyläther 30 Min. bei gleichbleibender Durchmischung am sog. RIA-Rotor (Fa. Heidolph, Kelheim) extrahiert. Die Phasentrennung erfolgte durch Zentrifugation in der Kühlzentrifuge ("Cryofuge 6-6", Fa. Heraeus Christ, Osterode) bei 3 000 rpm für 15 Min. Die wässrige Phase wurde in Methanol/CO_2-fest ausgefroren und die organische Phase in RIA-Glasröhrchen überführt. Nach Entfernung des Äthers im Stickstoffstrom wurden die Rückstände in 0,8 ml BSA-Puffer gelöst und zur Bestimmung eingesetzt.
In gleicher Weise wie die Serum-Proben wurden auch Test-Serum-Proben vorbereitet.
Die Konzentration der Eichkurvenpunkte lag bei 0, 13,906, 15,625, 31,25, 62,5, 125, 250, 500, 1000 pg/0,1 ml (die Werte ergeben sich nach Umrechnung in eine arithmetrische Skala).
Die Verdünnung der für die Eichkurve erforderlichen Konzentrationen wurde, ausgehend von einer methanolischen Lösung des kalten Steroids in einer Konzentration von 1 mg/ml, mit BSA-Puffer hergestellt.
Jeder Punkt der Eichkurve wurde in Doppelbestimmung ermittelt.
Die insgesamt pro Probe zugeführte Menge an Radioligand wurde durch Messung von Tracer-Standard-Proben bestimmt, in dem zu 0,9 ml BSA-Puffer jeweils 0,1 ml Tracer-Lösung hinzugegeben wurden.
Den Leerwert zur Überprüfung der Adsorbtion der freien radioaktiv-markierten Substanzmenge an die Aktivkohle erhielt man durch einen

Tab. 5

d-Ng-Radioimmunoassay

Antigen		Levonorgestrel (d-Ng)
Antikörper	Hersteller	Fa. Schering, Berlin
	Immunogen	Levonorgestrel 3-(O-carboxy-methyl)-oxim-BSA
	Verdünnung im Ansatz	1 : 90 000
Tracer		Levonorgestrel (15,16-^{3}H)
	Hersteller	Fa. Schering, Berlin
	spezifische Radioaktivität	59,5 Ci/mMol
	pMol/Teströhrchen	ca. 0,064
Puffer		BSA-Puffer
Inkubation	Zeitraum	16 h
	Temperatur	+4°C
	Volumen	1 ml
Trennmethode		BSA-Charcoal
	Volumen	0,5 ml
	Zeitraum	15 Min.

Ansatz von 0,9 ml BSA-Puffer und 0,1 ml Tracer-Lösung, dem keine Antikörper-Lösung zugeführt wurde.
Zum Ausschluß von ev. Interferenz-Störungen des RIA-Ansatzes durch die verwendeten Substanzen und Lösungsmittel wurden Ätherblanks gemessen, die weder Probenmaterial noch die zu bestimmende Substanz enthielten.
Zu je 0,8 ml der in BSA-Puffer gelösten, Äther-extrahierten Proben wurden bei 0°C 0,1 ml Tracer-Lösung und 0,1 ml Antikörper-Lösung hinzu pipettiert. Nach gründlicher Durchmischung mit einem Schüttelgerät wurden die Proben bei 4°C für 16 h inkubiert.
Die Trennung von freiem, nicht gebundenen ^{3}H-d-Ng erfolgte durch Zugabe von 0,5 ml BSA-Charcoal. Die Proben wurden erneut mit einem Schüttelgerät gut durchmischt, worauf sich eine Inkubation von 15 Min. anschloß. Nach einer 15-minütigen Zentrifugation wurde der den Ag-Ak-Komplex enthaltende Überstand durch Dekantieren in Plastik-Szintillationsfläschen (Fa. Packard) überführt und durch Zugabe von 10 ml Flüssig-Szintillator (Picko-Fluor 15, Fa. Packard) zur Radioaktivitätsmessung vorbereitet.
Die Messung der Radioaktivität erfolgte im Flüssig-Szintillationsgerät (Fa. Berthold, Typ BF 5000 bzw. BF 8000; Ausbeute 45%, preset time: 4', background 10 - 15 cpm).
Mit Hilfe der definierten Konzentrationen der Eichkurve wurde nach der "Logit-log-Transformation" die Substanz-Konzentration je Probe mittels eines Computers errechnet (Großrechner der Fa. Honeywell, das Programm wurde von Dr. Nieuweboor, Dept. Allg. Biochemie, Fa. Schering AG, erstellt).

3.3.3. Radioimmunoassy von FSH, LH und PRL

Die Bestimmung der Gonadotropine FSH, LH und PRL, die vom Hormonlabor der Abt. für Gynäkologische Endokrinologie, Familienplanung und Sterilität der Frauenklinik und Poliklinik im Universitätsklinikum Steglitz durchgeführt wurde, erfolgte mit Hilfe von RIA-Kits Code 1103 (FSH), 1213 (LH) und 10803 (PRL) der Fa. Serono nach der Doppel-Antikörper-Technik.

Der FSH-Test wurde wie folgt ausgeführt:
Zu jeweils 0,1 ml Patientinnen-Serum und 0,1 ml Kontrollserum (Serotest M: mitgeliefertes, humanes, männliches Kontrollserum zur Qualitätskontrolle mit definierter FSH-Konzentration) sowie 0,1 ml der Standards 1 - 6 und 0,1 ml 0-Standard wurden 0,1 ml Anti-FSH-Serum sowie 0,1 ml ^{125}J-FSH hinzugefügt.
Zur Ermittlung der nicht-spezifischen Bindung wurden 2 Teströhrchen ohne Zugabe von FSH-Antiserum mitgeführt. Zum Volumenausgleich enthielten diese Teströhrchen 0,2 ml Phosphat-Puffer (0,01 M, pH 7,5).
Im Ansatz wurden desweiteren Röhrchen zur Bestimmung der Totalaktivität (TA) mit 0,1 ml ^{125}J-FSH mitgeführt.
Die Röhrchen wurden mit einem Wirbelmixer (Mixomat, Fa. Boskamp) gut durchmischt und dann für 3 h bei Raumtemperatur inkubiert. Nach Einstellung des dynamischen Gleichgewichts zwischen Ak, markiertem und unmarkiertem Ag wurde zu allen Proben (außer der zur Bestimmung der Totalaktivität) 0,1 ml Anti-RGG-Serum (Anti-Kaninchen-Gamma-Globulin) hinzupipettiert.
Dieser gegen den Ag-Ak-Komplex gerichtete spezifische 2. Antikörper bewirkt eine Ausfällung.
Nachdem die Proben erneut mittels eines Wirbelmixers gut durchmischt wurden, schloß sich eine zweite Inkubation bei Raumtemperatur für 1 h an. Nach Beendigung dieser Inkubation wurden zu allen Proben (außer TA) 2,0 ml bidestilliertes Wasser hinzugefügt. Die Proben wurden anschliessend für 30 Min. bei 1 500 - 3 000 x g in einer Damon Kühlzentrifuge Mod. IEC-PR 6000 zentrifugiert. Der Überstand mit dem ungebundenen, freien Antigen wurde dekantiert, die Radioaktivität im Rückstand jedes Teströhrchens im Gammaprobenwechsler (Auto-Gamma-Szintillations-Spectrometer der Fa. Packard, Mod. 5260, Zähler-Ausbeute: 70%, background 200-300 cpm, preset time 2') gemessen.
Die Berechnung erfolgte nach dem "Logit-log-Schema" anhand der Standard-Eichkurve.

Die Bestimmung von LH und PRL erfolgte nach dem gleichen Prinzip wie dem von FSH.
Abweichungen bestanden nur für folgende Komponenten: Antiserum (Anti-LH bzw. Anti-HPRL, beide vom Kaninchen), in den Standards mit defi-

nierten Konzentrationen (LH- bzw. HPRL-Standard), im Tracer (^{125}J-HCG beim LH-Test bzw. ^{125}J-HPRL beim PRL-Test) sowie im Kontrollserum zur Qualitätskontrolle (humanes, männliches Kontrollserum mit definierter LH- bzw. HPRL-Konzentration).

3.3.4. Radioimmunoassay von Progesteron

Die Bestimmung von Progesteron, die vom Hormonlabor der Abt. für Gynäkologische Endokrinologie, Familienplanung und Sterilität der Frauen- und Poliklinik im Universitätsklinikum Steglitz durchgeführt wurde, erfolgte nach der WHO-Methode.
Der RIA ist identisch mit der in Abschnitt 3.3.1.6. beschriebenen Methode. Unterschiede bestehen lediglich in folgenden Punkten:
Die Extraktion der Gesamtsteroide aus dem Serum der Probandinnen erfolgte durch Zugabe von 5 ml Petroleumbenzin (Sdp. 40 - 60°C) je Probe statt Äther p.n. aus jeweils 0,1 ml Serum-Proben.
Desweiteren erfolgte keine Fraktionierung der Gesamtsteroide mittels Säulenchromatographie, sondern die Bestimmung von Progesteron erfolgte im sog. direkten Radioimmunoassay: Nach Vertreiben des Lösungsmittels im Stickstoffstrom bei 60°C und Aufnehmen der Steroide in jeweils 2 ml WHO-Puffer wurden jeweils 0,5 ml der Proben in Doppelbestimmung in den RIA eingesetzt.
Als kaltes Steroid wurde Progesteron der Fa. Schering AG, Chg.Nr.50 157 verwendet, ausgehend von einer äthanolischen Lösung der Ausgangskonzentration 10 ng/ml. Aus ihr wurden, wie in Abschnitt 3.3.1.3. beschrieben, die Serum-Pools zur Qualitätskontrolle und die Standard-Punkte der Eichkurve hergestellt. Die Low-Pools enthielten jeweils 1,5 ng/ml Progesteron, die High-Pools 25 ng/ml Progesteron.
Der Radioligand war 1,2-^{3}H(N) -Progesteron der Fa. New England Nuclear, NET 208, mit einer spezifischen Aktivität von 57 Ci/mMol.
Das Antiserum wurde von der Fa. Steranti Research Ltd., St. Albans, England unter der Chargen-Nr. P 001 bezogen. Bei einer Verdünnung von 1:1 000 in WHO-Puffer hatte es eine Bindungskapazität von 45%.

4. Ergebnisse

4.1. EE-Radioimmunoassay

4.1.1. Genauigkeit und Präzision

Genauigkeits- und Präzisionsstudien wurden durchgeführt, indem definierte Mengen kalten EE zu steroidfreiem Serum hinzugefügt wurden, wie im einzelnen in Abschnitt 3.3.1.3. beschrieben.
Jeweils 1 ml Blank-Serum wurden 80 bzw. 400 pg/ml EE hinzugefügt und dann nach Säulenchromatographie im RIA analysiert. So ergab sich als Intra-Assay-Kontrolle bei jeweils 3 Serum-Proben mit 80 pg/ml EE ein Mittelwert von 93 pg/ml EE mit einer Standardabweichung (SD) von $\pm$ 5,8 und einem Variationskoeffizienten (VK) von 6,3%. Bei 3 Proben mit jeweils 400 pg/ml EE lag der Mittelwert bei 382 pg/ml EE mit einer SD von $\pm$ 38 sowie einem VK von 10,1%.
Inter-Assay-Kontrollen ergaben für die Serum-Proben mit 80 pg/ml EE einen Mittelwert von 96 pg/ml EE mit einer SD von $\pm$ 10 und einem VK von 10,4% (n = 16) sowie für die Serum-Proben mit 400 pg/ml EE einen Mittelwert von 424 pg/ml EE bei einer SD von $\pm$ 37,7 und einem VK von 8,8% (n = 16).
Blank-Serum-Proben ohne jegliche Zugabe von Substanz ergaben jeweils 0 pg/ml bzw. lagen unter der Empfindlichkeitsgrenze des Assays.
Der Variationskoeffizient jedes Punktes der Standardkurve in Dreifachbestimmung überstieg in keinem Fall 5,7%.
Die durchschnittliche untere Empfindlichkeitsgrenze des Radioimmunoassays lag bei 2,6 pg/ml EE.
Die Ausbeute wurde mit 76,4% bei einer SD von $\pm$ 1,6 (n = 125) ermittelt.
Tab. 6 zeigt eine Zusammenfassung.

Tab.: 6

Radioimmunologische Bestimmung von EE nach Zugabe definierter Mengen des kalten Steroids zu Kontroll-Serum

	Zugefügtes EE pg/ml	Gemessenes EE pg/ml *)	Zahl der Proben	Standard-Abweichung	Variations-Koeffizient
Intra-Assay-Kontrolle	80	93	3	5,8	6,3%
	400	382	3	38,0	10,1%
Inter-Assay-Kontrolle	80	96	16	10,0	10,4%
	400	424	16	37,7	8,8%

*) Mittelwert der Bestimmungen

4.1.2. EE-Serum-Spiegel der Probandinnen mit und ohne Ileojejunostomie im Individualverlauf

Die im einzelnen ermittelten EE-Serum-Konzentrationen wurden zunächst nach dem Schema von Dubois und Dubois (1916) auf die Körperoberfläche umgerechnet, um eine bessere Vergleichbarkeit zu erzielen. Tab. 7 zeigt die EE-Serum-Konzentrationen, korrigiert auf die Körperoberfläche (KOF), in pg/ml/m² der Probandinnen mit ileojejunalem Bypass über einen Zeitraum von 4 h nach der ersten peroralen Applikation von 50µg EE.
Tab. 7a zeigt dieselben Werte ohne Korrektur auf die KOF in pg/ml.
In Abb. 3 sind die EE-Serum-Spiegel, ebenfalls korrigiert auf die KOF, in pg/ml/m² jeder der sechs Probandinnen mit Dünndarm-Bypass über den gleichen Zeitraum nach Einnahme von 50 µg EE graphisch dargestellt.
Die höchsten EE-Serum-Konzentrationen wurden bei 4 der Probandinnen 2 h p.adm. beobachtet, nämlich 64, 95, 109 und 23 pg/ml/m². Eine Probandin erreichte die höchste EE-Serum-Konzentration von 29 pg/ml/m² bereits 1 h nach Einnahme des Präparates, eine weitere erst nach 4 h, nämlich 17 pg/ml/m².

Auch bei der Versuchsgruppe der Frauen mit physiologischer Magen-Darm-Passage wurden die individuell ermittelten EE-Serum-Werte zunächst wieder nach dem Nomogramm von Dubois und Dubois (1916) auf die KOF umgerechnet. Das Ergebnis ist in Tab. 8 dargestellt, und zwar über einen Zeitraum von 4 h nach oraler Einnahme von 50 µg EE in pg/ml/m². Tab. 8a zeigt diese Werte ohne Berücksichtigung der KOF.
In Abb. 4 sind die nach oraler Applikation von 50 µg EE bis zu 4 h nach Einnahme bestimmten EE-Serum-Spiegel der Frauen ohne Ileojejunostomie graphisch dargestellt, korrigiert auf die KOF, in pg/ml/m².
Die höchste EE-Serum-Konzentration wurde bei einer Probandin bereits 1/2 h p.adm. (164 pg/ml/m²) beobachtet, bei einer weiteren Probandin 1 h p.adm. (216 pg/ml/m²). Bei den übrigen drei Probandinnen erreichten die EE-Serum-Spiegel ihre Maxima jeweils 2 h nach Tabletteneinnahme, nämlich: 428, 78 und 35 pg/ml/m².

Tab.: 7

EE-Serum-Konzentration, korrigiert auf die Körperoberfläche, in pg/ml/m² bei Frauen mit ileojejunalem Bypass 1/2, 1, 2 und 4 h nach oraler Applikation von 50 µg EE

	Zeit (h) nach oraler Applikation				
Prob.	0	1/2	1	2	4
I.K.	0	0	28	64	56
M.G.	0	32	32	95	72
E.H.	0	0	12	13	17
M.J.	0	14	29	24	10
W.K.	0	84	80	109	50
C.B.	0	0	18	23	16

Tab.: 7a

EE-Serum-Konzentration in pg/ml bei Frauen mit ileojejunalem Bypass 1/2, 1, 2 und 4 h nach oraler Applikation von 50 µg EE

	Zeit (h) nach oraler Applikation				
Prob.	0	1/2	1	2	4
I.K.	0	0	52	118	104
M.G.	0	65	65	193	147
E.H.	0	0	24	26	33
M.J.	0	27	56	45	20
W.K.	0	170	160	220	101
C.B.	0	0	35	44	32

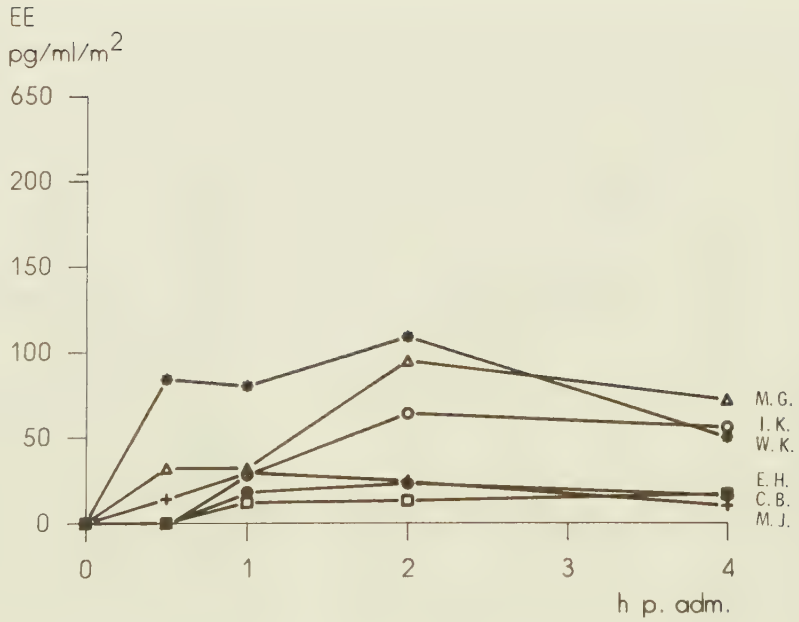


Abb.: 3 EE-Serum-Konzentration, korrigiert auf die Körperoberfläche, in pg/ml/m² bei Frauen mit ileojejunalem Bypass über einen Zeitraum von 4 h nach der ersten peroralen Applikation von 50 µg EE

Tab.: 8

EE-Serum-Konzentration, korrigiert auf die Körperoberfläche, in pg/ml/m² bei Frauen mit physiologischer Magen-Darm-Passage 1/2, 1, 2 und 4 h nach oraler Applikation von 50 µg EE

	Zeit (h) nach oraler Applikation				
Prob.	0	1/2	1	2	4
G.B.	0	0	131	428	110
G.T.	0	144	216	192	91
S.B.	0	9	39	78	34
M.D.	0	0	15	35	34
U.R.	0	164	156	122	70

Tab.: 8a

EE-Serum-Konzentration in pg/ml bei Frauen mit physiologischer Magen-Darm-Passage 1/2, 1, 2und 4 h nach oraler Applikation von 50 µg EE

	Zeit (h) nach oraler Applikation				
Prob.	0	1/2	1	2	4
G.B.	0	0	202	660	169
G.T.	0	223	336	297	141
S.B.	0	15	63	127	56
M.D.	0	0	27	62	60
U.R.	0	277	264	206	119

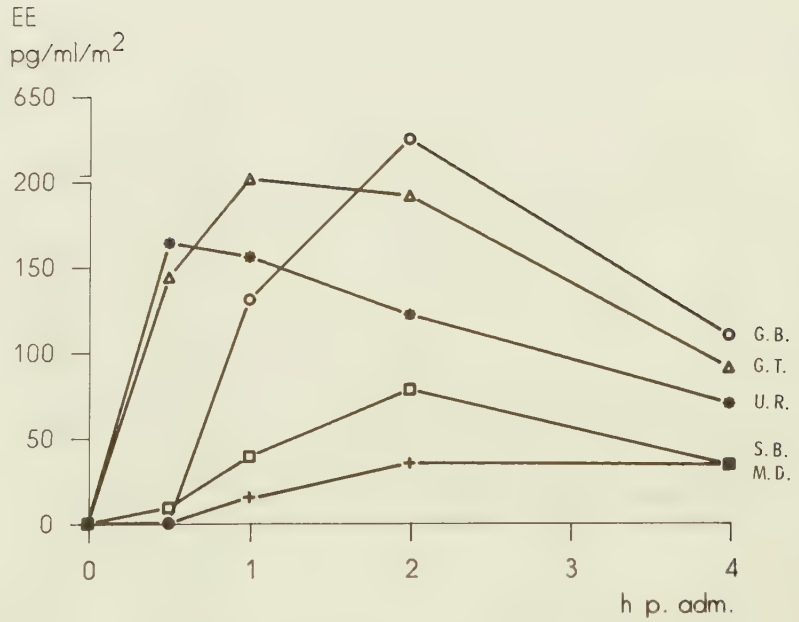


Abb.: 4 EE-Serum-Konzentration, korrigiert auf die Körperoberfläche, in pg/ml/m² bei Frauen ohne ileojejunalen Bypass über einen Zeitraum von 4 h nach peroraler Applikation von 50 µg EE am 5. Zyklustag

In Tab. 9 sind die EE-Serum-Konzentrationen, korrigiert auf die Körperoberfläche, in pg/ml/m² dargestellt, wie sie sich bei den Probandinnen mit Ileojejunostomie jeweils 1 h nach oraler Applikation von 50 µg EE während eines ganzen Zyklus ergaben. In Tab. 9a sind diese Werte ohne Korrektur auf die KOF aufgeführt. Abb. 5 zeigt die Serum-Spiegel jeder Probandin in graphischer Darstellung, wiederum auf die KOF in pg/ml/m² umgerechnet.
Wie den Daten zu entnehmen ist, unterlag der EE-Serum-Spiegel über den gesamten Zyklus in allen Fällen starken Schwankungen. Im einzelnen wurden Werte von 7-103, 30-79, 9-26, 18-78, 36-226 und 0-68 pg/ml/m² ermittelt.

Tab. 1o zeigt die EE-Serum-Konzentrationen, korrigiert auf die KOF, in pg/ml/m² der Probandinnen ohne Bypass-Operation jeweils 1 h nach oraler Applikation von 50 µg EE über einen ganzen Zyklus. In Abb. 6 sind diese Werte für jede einzelne der fünf Probandinnen graphisch dargestellt. Tab. 10a zeigt die Serum-Spiegel ohne Korrektur auf die Körperoberfläche.
Auch in dieser Probandinnen-Gruppe unterlag der EE-Serum-Spiegel - individuell betrachtet - über den gesamten Zyklus in allen Fällen erheblichen Schwankungen. Im einzelnen wurden Werte von 69-613, 22-94, 80-315, 15-115 und 84-170 pg/ml/m² EE ermittelt.

4.2. d-Ng-Radioimmunoassay

4.2.1. Genauigkeit und Präzision

Für den d-Ng-RIA wurden die üblichen Intra- bzw. Inter-Assay-Kontrollen mittels spezifischer Testseren als Präzisions- und Richtigkeitskontrollen durchgeführt.
Die Ergebnisse dieser Kontrollen für diesen RIA wurden bereits von Spona,J. et al. (1977) publiziert.
Die untere Empfindlichkeit lag bei 0,05 ng/ml d-Ng.

Tab.: 9

EE-Serum-Spiegel, korrigiert auf die Körperoberfläche, in pg/ml/m² bei Frauen mit ileojejunalem Bypass jeweils 1 h nach Einnahme von 50 µg EE über einen Zyklus

	Zyklus-Tag (1 h nach Einnahme)											
Prob.	5.	6.	8.	10.	12.	14.	15.	16.	18.	20.	22.	24.
I.K.	28	54	46	29	41	7	63	103	82	34	69	72
M.G.	32	31	37	68	35	30	79	65	59	54	64	52
E.H.	12	9	17	14	24	13	17	11	20	20	26	8
M.J.	29	18	34	33	35	25	36	78	50	38	36	13
W.K.	80	36	39	107	72	95	198	226	149	144	149	131
C.B.	18	15	30	17	12	68	23	0	10	27	13	42

Tab.: 9a

EE-Serum-Spiegel in pg/ml bei Frauen mit ileojejunalem Bypass jeweils 1 h nach Einnahme von 50 µg EE über einen Zyklus

	Zyklus-Tag (1 h nach Einnahme)											
Prob.	5.	6.	8.	10.	12.	14.	15.	16.	18.	20.	22.	24.
I.K.	52	101	85	53	76	14	116	190	151	64	128	134
M.G.	65	63	75	138	72	62	160	132	124	109	130	106
E.H.	24	18	33	29	48	25	33	21	39	40	51	15
M.J.	56	35	64	62	67	48	68	148	95	72	69	24
W.K.	160	73	78	216	144	192	400	456	301	291	301	265
C.B.	35	29	59	33	24	132	44	0	19	53	25	82

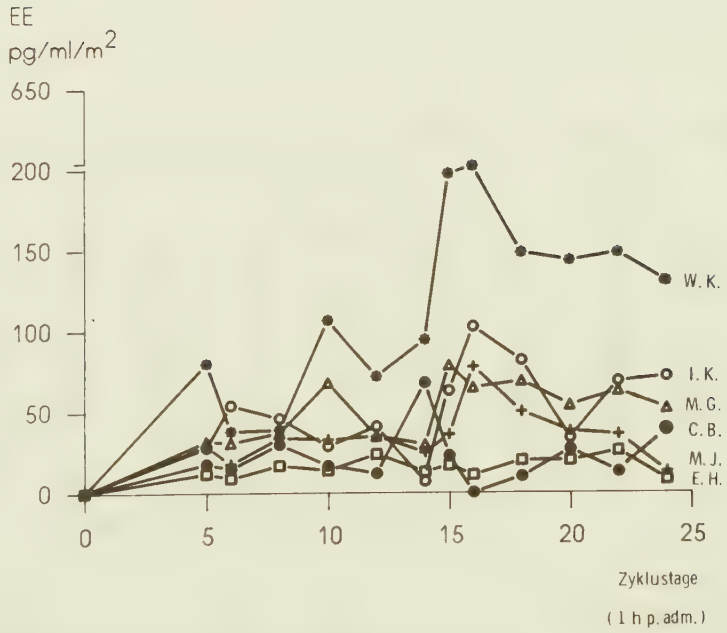


Abb.: 5 EE-Serum-Spiegel, korrigiert auf die Körperoberfläche, in pg/ml/m² bei Probandinnen mit Ileojejunostomie jeweils 1 h nach Einnahme von 50 µg EE über einen Zyklus

Tab.: 10

EE-Serum-Spiegel, korrigiert auf die Körperoberfläche, in pg/ml/m² bei Frauen mit physiologischer Magen-Darm-Passage jeweils 1 h nach Einnahme von 50 µg EE über einen Zyklus

	Zyklus-Tag (1 h nach Einnahme)											
Prob.	5.	6.	8.	10.	12.	14.	15.	16.	18.	20.	22.	24.
G.B.	131	145	69	148	86	203	86	77	88	154	181	613
G.T.	216	133	186	80	315	273	211	106	110	142	284	270
S.B.	39	22	61	31	61	40	48	56	67	86	86	94
M.D.	15	73	115	62	33	53	24	53	37	47	25	64
U.R.	156	138	168	129	123	158	119	158	84	129	170	166

Tab.: 10a

EE-Serum-Spiegel in pg/ml bei Frauen mit physiologischer Magen-Darm-Passage jeweils 1 h nach Einnahme von 50 µg EE über einen Zyklus

	Zyklus-Tag (1 h nach Einahme)											
Prob.	5.	6.	8.	10.	12.	14.	15.	16.	18.	20.	22.	24.
G.B.	202	224	107	228	133	313	132	118	135	238	279	944
G.T.	336	207	289	124	488	423	327	165	171	220	440	419
S.B.	63	36	100	51	100	65	79	92	110	140	140	153
M.D.	27	128	202	109	59	94	42	12	66	83	44	113
U.R.	264	233	284	218	208	268	201	268	142	218	288	281

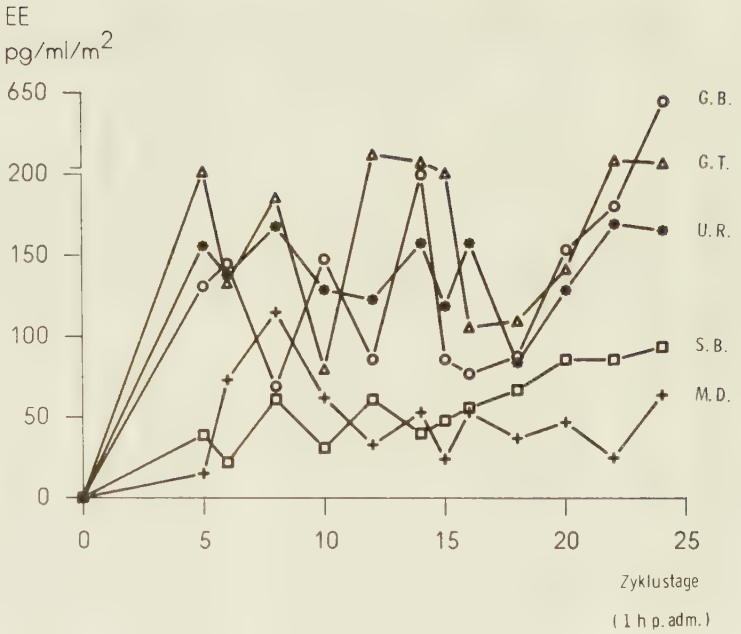


Abb.: 6 EE-Serum-Spiegel, korrigiert auf die Körperoberfläche, in pg/ml/m² der Probandinnen mit physiologischer Magen-Darm-Passage jeweils 1 h nach Einnahme von 50 µg EE über einen Zyklus

4.2.2. d-Ng-Serum-Spiegel der Probandinnen mit und ohne Ileojejunostomie im Individualverlauf

Tab. 11 zeigt die d-Ng-Serum-Konzentrationen, nach dem Nomogramm von Dubois und Dubois (1916) auf die Körperoberfläche korrigiert, in ng/ml/m² der Probandinnen mit ileojejunaler Bypass-Operation über einen Zeitraum von 4 h nach oraler Einnahme von 250 µg d-Ng am 15. Zyklustag zusätzlich zu 50 µg EE. In Abb. 7 sind diese Werte graphisch dargestellt.
Tab. 11a zeigt die d-Ng-Serum-Spiegel jeweils ohne Berücksichtigung der KOF.
Die höchste d-Ng-Serum-Konzentration wurde bei 1 Probandin bereits 1 h nach Einnahme des Medikamentes beobachtet (1,9 ng/ml/m²), 4 Probandinnen erreichten Serum-Peaks von 1,9 , 2,9 , 3,8 und 3,1 ng/ml/m² 2 h p.adm., bei einer Probandin wurde der höchste Serum-Spiegel von 2,5 ng/ml/m² erst 4 h nach Einnahme des Präparates erreicht. Diese Werte deuten darauf hin, daß in Analogie zu der Resorption von EE bei 4 der Probandinnen mit Dünndarm-Bypass relativ niedrige Serum-Spiegel für 2 h aufrechterhalten werden. Ein Abfall erfolgt auch hier bis auf einen Fall, in dem das Serum-Maximum erst nach 4 h gemessen wurde, zwischen 2 und 4 h nach Applikation.

Tab. 12 zeigt die d-Ng-Serum-Spiegel, ebenfalls nach Dubois und Dubois (1916) auf die KOF korrigiert, in ng/ml/m² bei Frauen ohne ileojejunale Bypass-Operation bis zu 4 h nach peroraler Applikation von 250 µg d-Ng zusätzlich zu 50 µg EE am 15. Zyklustag. In Abb. 8 sind diese Daten graphisch dargestellt, in Tab. 12a jeweils ohne Korrektur auf die KOF.
Die höchste d-Ng-Serum-Konzentration wurde demzufolge bei der Probandin U.R. bereits 1 h nach oraler Applikation erreicht, nämlich 5,1 ng/ml/m² d-Ng. Bei den übrigen vier Probandinnen wurden die Serum-Peaks erst 2 h nach Applikation beobachtet, nämlich 9,0 , 10,1 , 7,0 und 3,9 ng/ml/m².
Wie man aus Abb. 8 ersieht, erreichte die Probandin U.R. binnen einer Stunde einen im Vergleich zu den übrigen Probandinnen mit langsamerer

Tab.: 11

d-Ng-Serum-Konzentration, korrigiert auf die Körperoberfläche, in ng/ml/m² bei Frauen mit ileojejunalem Bypass 1/2, 1, 2 und 4 h nach oraler Applikation von 250 µg d-Ng am 15. Zyklustag

	Zeit (h) nach oraler Applikation				
Prob.	0	1/2	1	2	4
I.K.	0	0,1	0,3	1,9	1,7
M.G.	0	0,6	0,8	2,2	2,5
E.H.	0	0,0	1,9	1,8	1,5
M.J.	0	1,5	2,3	2,9	2,4
W.K.	0	1,6	3,0	3,8	2,9
C.B.	0	0,3	1,9	3,1	2,6

Tab.: 11a

d-Ng-Serum-Konzentration in ng/ml bei Frauen mit ileojejunalem Bypass 1/2, 1, 2 und 4 h nach oraler Applikation von 250 µg d-Ng am 15. Zyklustag

	Zeit (h) nach oraler Applikation				
Prob.	0	1/2	1	2	4
I.K.	0	0,24	0,61	3,46	3,11
M.G.	0,03	1,29	1,59	4,38	5,15
E.H.	0	4,08	3,93	3,63	2,93
M.J.	0,02	2,93	4,35	5,62	4,55
W.K.	0	3,34	6,11	7,59	5,97
C.B.	0	0,61	3,66	6,09	4,95

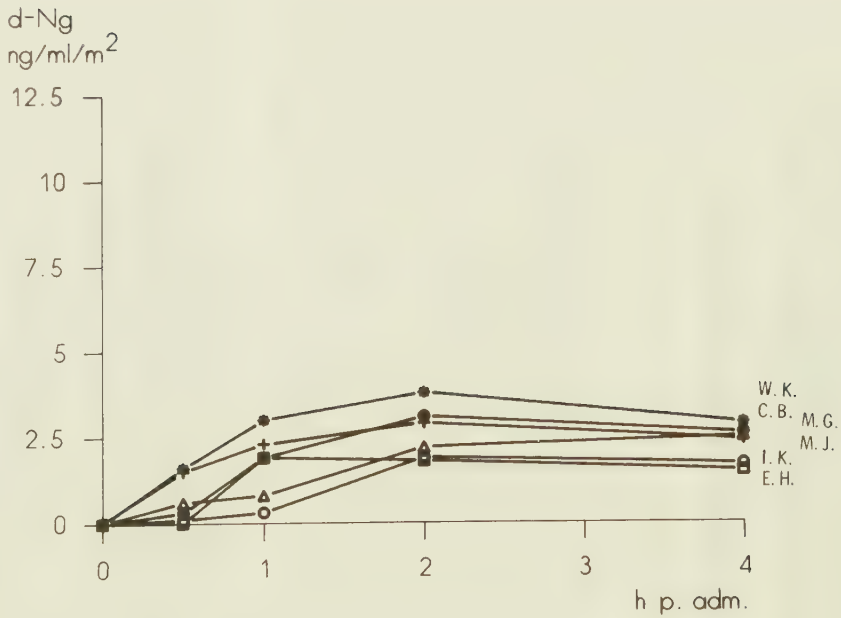


Abb.: 7 d-Ng-Serum-Spiegel, korrigiert auf die Körperoberfläche, in ng/ml/m² der Probandinnen mit Ileojejunostomie bis zu 4 h nach Einnahme von 250 µg d-Ng in Kombination mit 50 µg EE am 15. Zyklustag

Tab.: 12

d-Ng-Serum-Konzentration, korrigiert auf die Körperoberfläche, in ng/ml/m² bei Frauen mit physiologischer Magen-Darm-Passage 1/2, 1, 2 und 4 h nach oraler Applikation von 250 µg d-Ng am 15. Zyklustag

	Zeit (h) nach oraler Applikation				
Prob.	0	1/2	1	2	4
G.B.	0	0,4	6,4	9,0	7,0
G.T.	0	6,4	9,5	10,1	8,4
S.B.	0	0,0	0,0	7,0	3,8
M.D.	0	0,4	0,9	3,9	3,0
U.R.	0	1,5	5,1	4,2	2,4

Tab.: 12a

d-Ng-Serum-Konzentration in ng/ml bei Frauen mit physiologischer Magen-Darm-Passage 1/2, 1, 2 und 4 h nach oraler Applikation von 250 µg d-Ng am 15. Zyklustag

	Zeit (h) nach oraler Applikation				
Prob.	0	1/2	1	2	4
G.B.	0,04	0,66	9,80	13,87	10,97
G.T.	0,03	9,93	14,70	15,70	13,08
S.B.	0,05	0,02	0,04	11,42	6,23
M.D.	0,02	0,81	1,53	7,07	5,44
U.R.	0,00	2,59	8,76	7,01	4,12

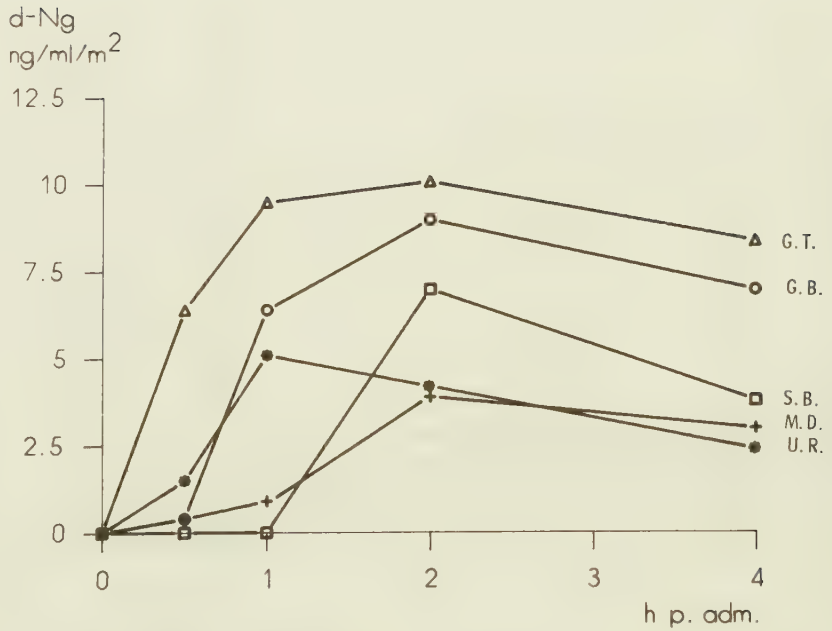


Abb.: 8 d-Ng-Serum-Spiegel, korrigiert auf die Körperoberfläche, in ng/ml/m² der Probandinnen ohne Ileojejunostomie bis zu 4 h nach Einnahme von 250 µg d-Ng in Kombination mit 50 µg EE am 15. Zyklustag

Resorption eher mittleren d-Ng-Serum-Wert von 5,1 ng/ml/m².
Die Probandin M.D. (Abb. 8) erreichte einen ähnlichen mittleren d-Ng-Serum Peak, nämlich 3,9 ng/ml/m², aber erst 1 h später als die Patientin U.R., die in dieser Gruupe die schnellste Resorption aufwies.
Die Werte der drei übrigen Probandinnen liegen im Durchschnitt um mehr als 50% über den von diesen beiden Frauen erreichten Serum-Konzentrationen, die sich insofern erheblich vom Gesamtkollektiv abheben, ohne daß hierfür eine Erklärung gefunden werden konnte.

Tab. 13 gibt die d-Ng-Serum-Konzentrationen nach Korrektur auf die Körperoberfläche in ng/ml/m² der Probandinnen mit ileojejunalem Bypass jeweils 1 h nach Einnahme von 250 µg d-Ng zusätzlich zu 50 µg EE wieder, wie sie in der zweiten Hälfte des Zyklus ermittelt wurden.
In Tab. 13a sind diese Werte ohne Berücksichtigung der KOF aufgeführt.
Abb. 9 zeigt die d-Ng-Serum-Konzentrationen in graphischer Darstellung für jede einzelne Probandin mit Bypass-Operation, wiederum unter Korrektur auf die KOF.
Die Ergebnisse zeigen starke Schwankungen der d-Ng-Serum-Spiegel über die gesamte zweite Zyklushälfte sowohl von Probandin zu Probandin, als auch bezogen auf den individuellen Verlauf. Im einzelnen wurden Werte von 0,3-9,2 , 0,8-2,8 , 1,4-4,0 , 2,1-6,0 , 2,1-4,9 und 0,8-4,3 ng/ml/m² d-Ng gemessen.

Die d-Ng-Serum-Konzentrationen, die sich nach successiven Blutentnahmen zur weiteren Kontrolle des Resorptionsverlaufes in der zweiten Zyklushälfte der Probandinnen-Gruppe ohne Ileojejunostomie ergaben, sind in Tab. 14 sowie in Abb. 10 graphisch für jede einzelne der fünf Probandinnen jeweils unter Berücksichtigung der KOF dargestellt.
Die Tab. 14a zeigt diese Werte nochmals ohne Korrektur auf die KOF.
Auch hier ergeben sich - ähnlich den Ergebnissen bei den Frauen mit Dünndarm-Bypass - mäßige bis starke Schwankungen der d-Ng-Serum-Konzentrationen sowohl von Probandin zu Probandin, als auch - bezogen auf eine einzelne Probandin - im individuellen Resorptionsverhalten.
So wurden im einzelnen d-Ng-Serum-Spiegel von 4,8-7,5 , 5,2-12,0 , 0-8,6 , 0,9-3,5 und 4,4-5,1 ng/ml/m² gemessen.

Tab.: 13

d-Ng-Serum-Spiegel, korrigiert auf die Körperoberfläche, in ng/ml/m² bei Frauen mit ileojejunalem Bypass jeweils 1 h nach oraler Applikation von 250 µg d-Ng ab dem 15. Zyklustag

	Zyklustag (1 h nach Einnahme)					
Prob.	15.	16.	18.	20.	22.	24.
I.K.	0,3	1,9	7,8	9,2	5,7	4,7
M.G.	0,8	1,4	2,3	2,8	1,6	1,8
E.H.	1,9	1,4	4,0	2,8	2,9	2,5
M.J.	2,3	2,1	6,0	4,2	3,3	3,8
W.K.	3,0	2,1	4,9	3,0	4,8	2,4
C.B.	1,9	0,8	2,5	3,2	2,4	4,3

Tab.: 13a

d-Ng-Serum-Spiegel in ng/ml bei Frauen mit ileojejunalem Bypass jeweils 1 h nach oraler Applikation von 250 µg d-Ng ab dem 15. Zyklustag

	Zyklustag (1 h nach Einnahme)					
Prob.	15.	16.	18.	20.	22.	24.
I.K.	0,61	3,56	14,36	17,08	10,58	8,69
M.G.	1,59	2,95	4,72	5,75	3,24	3,75
E.H.	3,93	2,67	7,91	5,61	5,74	4,89
M.J.	4,35	4,03	11,36	8,04	6,24	7,14
W.K.	6,11	4,26	9,91	6,12	9,59	4,80
C.B.	3,66	1,54	4,81	6,19	4,74	8,29

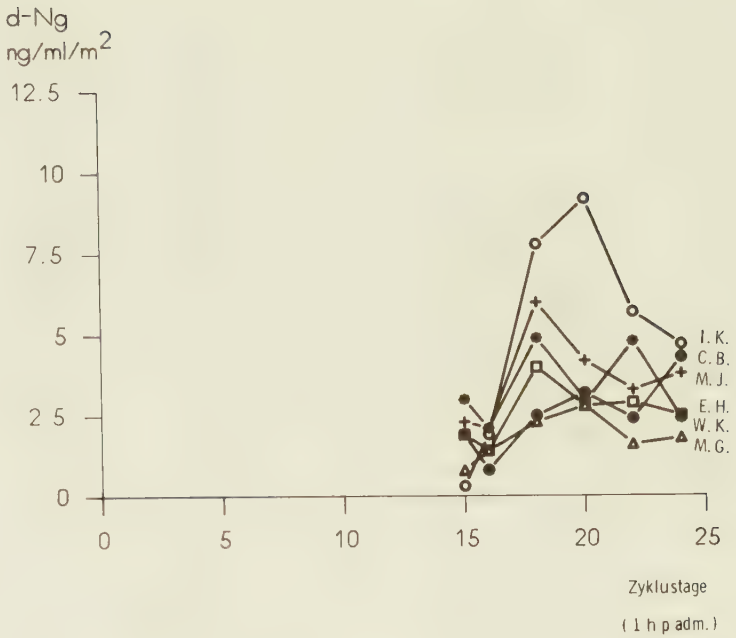


Abb.: 9 d-Ng-Serum-Spiegel, korrigiert auf die Körperoberfläche, in ng/ml/m² der Probandinnen mit Ileojejunostomie jeweils 1 h nach oraler Applikation von 250 µg d-Ng in Kombination mit 50 µg EE ab dem 15. Zyklustag

Tab.: 14

d-Ng-Serum-Spiegel, korrigiert auf die Körperoberfläche, in ng/ml/m² bei Frauen mit physiologischer Magen-Darm-Passage jeweils 1 h nach Einnahme von 250 µg d-Ng ab dem 15. Zyklustag

	Zyklustag (1 h nach Einnahme)					
Prob.	15.	16.	18.	20.	22.	24.
G.B.	6,4	4,8	7,5	5,6	6,8	5,0
G.T.	9,5	5,2	8,9	9,0	9,4	12,0
S.B.	0,0	8,6	7,7	6,0	4,9	5,3
M.D.	0,9	0,9	1,8	3,5	1,6	1,1
U.R.	5,1	5,1	4,7	4,4	5,0	4,4

Tab.: 14a

d-Ng-Serum-Spiegel in ng/ml bei Frauen mit physiologischer Magen-Darm-Passage jeweils 1 h nach Einnahme von 250 µg d-Ng ab dem 15. Zyklustag

	Zyklustag (1 h nach Einnahme)					
Prob.	15.	16.	18.	20.	22.	24.
G.B.	9,80	7,44	11,52	8,69	10,55	7,84
G.T.	14,70	8,12	13,95	14,19	14,60	18,58
S.B.	0,04	14,12	12,56	9,79	8,14	8,57
M.D.	1,53	1,71	3,10	6,17	2,93	1,96
U.R.	8,76	8,56	7,98	7,39	8,52	7,54

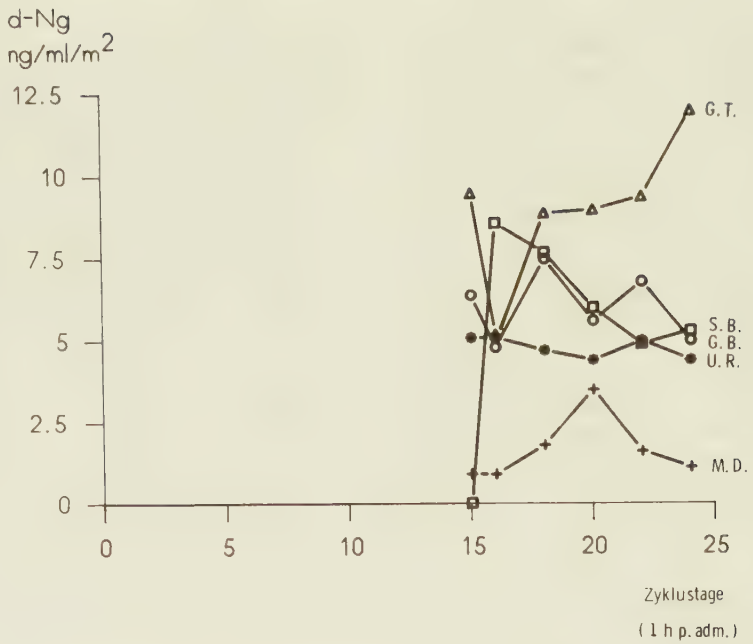


Abb.: 10 d-Ng-Serum-Spiegel, korrigiert auf die Körperoberfläche, in ng/ml/m² der Probandinnen mit physiologischer Magen-Darm-Passage jeweils 1 h nach Einnahme von 250 µg d-Ng in Kombination mit 50 µg EE ab dem 15. Zyklustag

4.3. EE- und d-Ng-Serum-Spiegel der Probandinnen mit und ohne Ileojejunostomie im Vergleich der Gesamtkollektive zueinander

Nach Rücksprache mit dem Institut für Medizinische Dokumentation und Statistik der FU Berlin wurden die Mittelwerte der Serum-Spiegel der einzelnen Kollektive wegen der geringen Probandinnenzahl logarithmiert und dann zur geometrischen Darstellung rücktransformiert, woraus sich die graphische Verzerrung der Standardabweichungen erklärt.
Die untere Kurve der Abb. 11 zeigt die Serum-Spiegel, korrigiert auf die Körperoberfläche, in pg/ml/m² des Gesamtkollektivs der operierten Frauen über einen Zeitraum bis zu 4 h p. adm. von 50 µg EE am 5. Zyklustag (= 1. Applikationstag). Das Gesamtkollektiv erreichte demzufolge 2 h nach peroraler Applikation des Medikaments die höchste Serum-Konzentration, die dann zwischen 2 und 4 h wieder abfiel. Ein vergleichbares Resorptionsverhalten, wenngleich mit wesentlich höheren Serum-Peaks, zeigte das Gesamtkollektiv der Kontrollgruppe.

In Abb. 12 (untere Kurve) sind die EE-Serum-Konzentrationen des Kollektivs der operierten Frauen, wiederum unter Korrektur auf die KOF, in pg/ml/m² dargestellt, wie sie jeweils 1 h nach täglicher Einnahme von 50 µg EE über einen Zyklus radioimmunologisch bestimmt wurden. Bereits am 1. Applikationstag wird ein durchschnittlicher EE-Serum-Spiegel von 30 pg erreicht, der etwa bis zur Mitte des Zyklus konstant bleibt, um sich nach einem leichten Anstieg auf ca. 65 pg EE am 12. Zyklustag auf ca. 40 pg einzupendeln. Die obere Kurve der Abb. 12 zeigt hierzu im Vergleich das Resorptionsverhalten der Kontroll-Gruppe über den gesamten Zyklus. Die EE-Serum-Spiegel dieser gesunden Probandinnen unterliegen stärkeren Schwankungen während des Zyklus.

Nach gleicher Umrechnung wurden auch die d-Ng-Serum-Spiegel abgebildet, wie die Abb. 13 zeigt. Die untere Kurve gibt den Serum-Spiegel des Gesamt-Kollektivs der Frauen mit ileojejunaler Bypass-Operation, wie stets korrigiert auf die Körperoberfläche, in ng/ml/m²

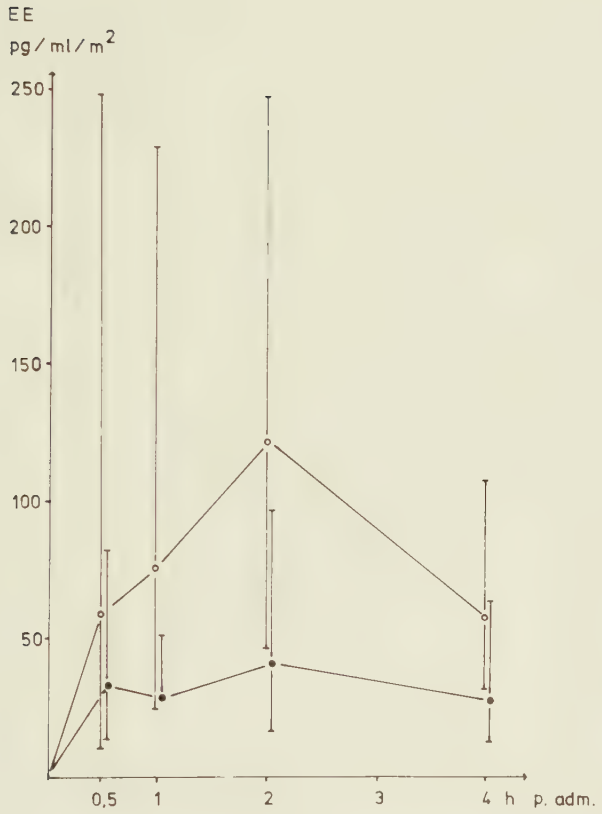


Abb.: 11 EE-Serum-Spiegel, korrigiert auf die Körperoberfläche, in pg/ml/m² der Gesamtkollektive (●-●-●: Frauen mit Ileojejunostomie; o-o-o: Frauen ohne Ileojejunostomie) über einen Zeitraum bis zu 4 h nach Einnahme von 50 µg EE am 1. Applikationstag.
Diese Werte sind Mittelwerte mit Standardabweichung.

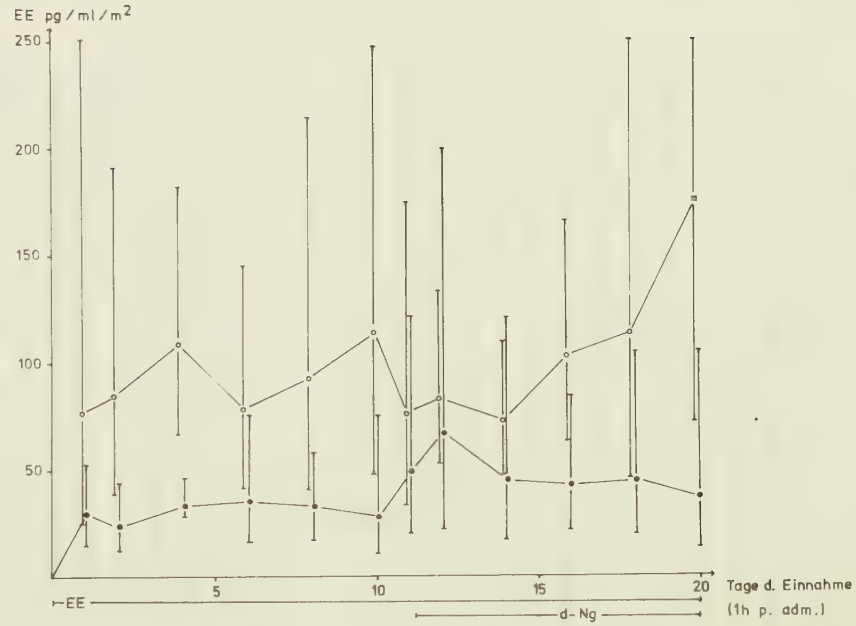


Abb.: 12 EE-Serum-Spiegel, korrigiert auf die Körperoberfläche, in pg/ml/m² der Gesamtkollektive (●-●-●: Frauen mit Ileojejunostomie; o-o-o: Frauen ohne Ileojejunostomie) jeweils 1 h nach Einnahme von 50 µg EE über einen Zyklus.
Die Werte sind Mittelwerte ± Standardabweichung.

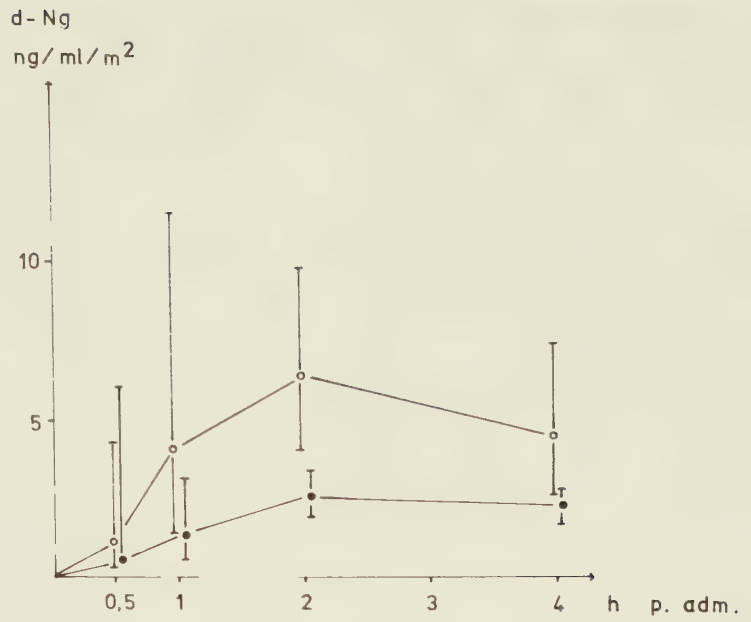


Abb.: 13 d-Ng-Serum-Spiegel, korrigiert auf die Körperoberfläche, in ng/ml/m² der Gesamtkollektive (●-●-●: Frauen mit Ileojejunostomie; o-o-o: Frauen ohne Ileojejunostomie) über 4 h nach Einnahme von 250 µg d-Ng in Kombination mit 50 µg EE am 15. Zyklustag. Die Werte sind Mittelwerte ± Standardabweichung.

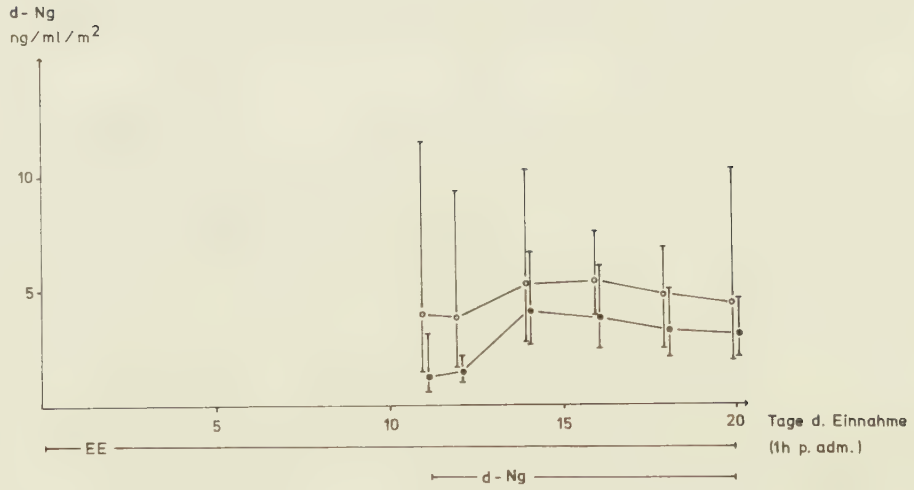


Abb.: 14 d-Ng-Serum-Spiegel, korrigiert auf die Körperoberfläche, in ng/ml/m² der Gesamtkollektive (●-●-●: Frauen mit Ileojejunostomie; o-o-o: Frauen ohne Ileojejunostomie) jeweils 1 h nach Einnahme von 250 µg d-Ng in Kombination mit 50 µg EE ab dem 15. Zyklustag . Die Werte sind Mittelwerte ± Standardabweichung.

wieder, und zwar bis zu 4 h nach Einnahme von 250 µg d-Ng in Kombination mit 50 µg EE am 15. Zyklustag.
Im Gesamtkollektiv stellt sich ein relativ langsamer und flacher Anstieg der d-Ng-Serum-Spiegel über einen Zeitraum von bis zu 2 h nach Einnahme des Präparates dar. Nach 2 h erreicht das Gesamtkollektiv einen Serum-Gipfel von 2,5 ng/ml/m². Diese Konzentration bleibt relativ lange erhalten und sinkt im weiteren Verlauf des untersuchten Zeitraumes über 2 h nur unwesentlich auf 2,45 ng/ml/m² ab.
Die obere Kurve der Abb. 13 zeigt den d-Ng-Serum-Spiegel der Frauen ohne Bypass-Operation im Gesamtkollektiv zum Vergleich, ebenfalls wiederum auf die Körperoberfläche umgerechnet.
Das Gesamtkollektiv erreichte demzufolge 2 h nach Einnahme von 250 µg d-Ng am 15. Zyklustag einen mittleren Serum-Peak von 6,36 ng/ml/m².
Es liegt damit deutlich über der Serum-Konzentration von 2,52 ng/ml/m², die vom Gesamtkollektiv der Frauen mit Ileojejunostomie zur gleichen Zeit erreicht wurde, nämlich 2 h nach Einnahme des Präparates.
In Abb. 14 sind unter Berücksichtigung der Körperoberfläche die d-Ng-Serum-Spiegel des Gesamtkollektivs der Frauen mit ileojejunalem Bypass in ng/ml/m² jeweils 1 h nach Einnahme von 250 µg d-Ng/d in Kombination mit 50 µg EE über die 2.Hälfte des Zyklus aufgezeichnet (untere Kurve).

Das Gesamtkollektiv erreichte demzufolge über die 2.Hälfte des Zyklus nach einem langsamen Anstieg vom 16. bis zum 19. Zyklustag relativ konstante d-Ng-Serum-Spiegel, die bis zum Ende des Zyklus erhalten blieben.
Die obere Kurve der Abb. 14 zeigt zum Vergleich den d-Ng-Serum-Spiegel der Vergleichsgruppe mit physiologischer Magen-Darm-Passage jeweils 1 h nach Einnahme von 250 µg d-Ng/d zusammen mit 50 µg EE in ng/ml/m².
Diese Gruppe erreichte demzufolge nach einem initialen d-Ng-Serum-Konzentrationsanstieg vom 16. bis zum 19. Zyklustag einen relativ konstanten Serum-Spiegel von 3,97-5,42 ng/ml/m² d-Ng.

4.4. FSH-, LH- und PRL-Radioimmunoassay

4.4.1. Genauigkeit und Präzision

Die üblichen Intra-Assay-Kontrollen wurden mittels Testseren durchgeführt, die in den Testkits mitgeliefert wurden.
Eine weitere Kontrolle der Methode erfolgt durch routinemäßige Teilnahme an einem WHO-Kontroll-Programm (WHO-Quality-Control).

4.4.2. FSH-, LH- und PRL-Serum-Spiegel bei Frauen mit und ohne Ileojejunostomie

Um zu überprüfen, ob und inwieweit die perorale Applikation von 50 µg EE in Kombination mit 250 µg d-Ng nach dem Zweiphasen-Schema bei beiden Probanden-Kollektiven die Ausschüttung der zyklus-relevanten Gonadotropine aus dem Hypophysen-Vorderlappen beeinflußt haben könnte, erfolgte die radioimmunologische Bestimmung von FSH, LH und PRL am 5., am 15. und am 24. Zyklustag.

Tab. 15 + 15a zeigen die Ergebnisse der Bestimmung bei beiden Gruppen. Vergleicht man das Probandinnen-Kollektiv der Frauen mit Ileojejunostomie mit den Probandinnen ohne Dünndarm-Bypass bezüglich der FSH- und LH-Sekretion, so wird deutlich, daß zwischen den Kollektiven zunächst weder initial, also zu Beginn der Follikelphase, noch am Ende der Lutealphase des Zyklus signifikante Unterschiede bestehen.
Alle ermittelten Werte liegen bis auf die einer Probandin (C.B.) im Normbereich unseres Labors von 1,2 - 4,2 ng/ml für FSH und 0,8 - 4,0 ng/ml für LH.

Vergleicht man nun die Werte am Beginn des Zyklus mit denen am Ende, so wird deutlich, daß beide Gruppen - zunächst unter sich verglichen - in fast allen Fällen den erwarteten Abfall der Gonadotropine zum Ende des Zyklus hin zeigen: Die FSH- und LH-Werte liegen am 5. Zyklustag bei fast allen Probandinnen höher als am 24. Zyklustag.
Diese Tendenz ist sowohl bei den Frauen mit Ileojejunostomie als auch bei denen mit physiologischer Magen-Darm-Passage deutlich erkennbar.

Tab.: 15

FSH-, LH-, PRL- und Progesteron-Serum-Spiegel bei Frauen mit Ileojejunostomie am 5. 15. und 24. bzw. 15. 18. und 22. Zyklustag unter oraler Applikation von 50 µg EE und 250 µg d-Ng (ab dem 15. Zyklustag)

	Zyklus-tag	FSH (ng/ml)	LH (ng/ml)	PRL (ng/ml)	Zyklus-tag	Proges-teron (ng/ml)
I.K.	5.	2,6	2,0	5,3	15.	< 0,1
	15.	2,4	4,6	6,3	18.	< 0,1
	24.	0,6	0,9	3,2	22.	< 0,1
M.G.	5.	1,0	1,8	3,5	15.	5,3
	15.	1,3	1,6	4,7	18.	< 0,1
	24.	0,4	0,6	3,5	22.	< 0,1
E.H.	5.	2,7	3,0	-	15.	< 0,1
	15.	1,3	0,6	7,4	18.	2,5
	24.	-	-	10,9	22.	10,1
M.J.	5.	2,8	1,0	2,5	15.	< 0,1
	15.	2,6	2,3	2,0	18.	< 0,1
	24.	1,4	1,2	2,7	22.	< 0,1
W.K.	5.	1,7	1,0	4,9	15.	< 0,1
	15.	1,5	2,8	2,7	18.	< 0,1
	24.	1,4	1,0	5,1	22.	< 0,1
C.B.	5.	33,6	18,3	5,2	15.	< 0,1
	15.	16,0	15,3	3,5	18.	< 0,1
	24.	4,9	3,5	3,2	22.	< 0,1

Tab.: 15a

FSH-,LH-,PRL- und Progesteron-Serum-Spiegel bei Frauen ohne Ileojejunostomie am 5. 15. und 24. bzw. 15. 18. und 22. Zyklustag unter oraler Applikation von 50 µg EE und 250 µg d-Ng (ab dem 15. Zyklustag)

	Zyklus-tag	FSH (ng/ml)	LH (ng/ml)	PRL (ng/ml)	Zyklus tag	Proges-teron (ng/ml)
G.B.	5.	3,1	4,5	4,7	15.	<0,1
	15.	3,4	9,6	6,5	18.	<0,1
	24.	0,9	1,5	7,3	22.	<0,1
G.T.	5.	1,7	1,9	3,0	15.	<0,1
	15.	1,2	2,0	8,6	18.	<0,1
	24.	0,4	0,6	11,1	22.	<0,1
S.B.	5.	3,3	2,3	7,2	15.	<0,1
	15.	2,1	3,1	3,4	18.	<0,1
	24.	0,9	1,7	4,5	22.	0,7
M.D.	5.	1,8	1,6	3,6	15.	<0,1
	15.	2,1	3,8	3,8	18.	<0,1
	24.	1,2	1,8	4,8	22.	<0,1
U.R.	5.	2,0	2,8	3,9	15.	<0,1
	15.	1,3	3,1	6,6	18.	<0,1
	24.	1,0	1,0	4,8	22.	1,0

Auch bei der PRL-Bestimmung im Serum beider Probandinnen-Gruppen ergeben sich keine signifikanten Unterschiede, weder zwischen den Probandinnen der beiden Gruppen noch im Vergleich der Gesamt-Kollektive untereinander, sowohl am Zyklusanfang als auch am Zyklusende.
Lediglich in der Gruppe der Probandinnen mit physiologischer Magen-Darm-Passage zeigte sich bei drei Frauen ein leichter PRL-Anstieg zum Zyklusende hin.

4.5. Progesteron-Radioimmunoassay

4.5.1. Genauigkeit und Präzision

Als Intra-Assay-Kontrolle ergab sich für die Serum-Proben mit definierten Mengen von Progesteron für die high-pools mit 25 ng/ml Progesteron ein Mittelwert von 25,3 ng/ml bei einer Standardabweichung von $\pm$ 0,05 und einem Variationskoeffizienten von 3,13% (n=3), für die low-pools mit 1,5 ng/ml Progesteron ein Mittelwert von 1,44 ng/ml Progesteron mit einer Standardabweichung von $\pm$ 0,64 und einem Variationskoeffizienten von 2,54% (n=3).
Die Inter-Assay-Kontrolle der Methode ergibt für die high-pools (n=10) einen Mittelwert von 25,74 ng/ml Progesteron bei einer Standardabweichung von $\pm$ 1,59 und einem Variationskoeffizienten von 6,19%, für die low-pools einen Mittelwert von 1,52 ng/ml Progesteron bei einer Standardabweichung von 0,11 und einem Variationskoeffizienten von 7,4% (n=10).
Die Ausbeute wurde mit 78,4% ermittelt (n=74).
Die untere Empfindlichkeit des Assays lag bei ca. 0,5 ng/ml.

4.5.2. Progesteron-Serum-Spiegel bei Frauen mit und ohne Ileojejunostomie

Um zu objektivieren, ob die Gabe von 50 µg EE und 250 µg d-Ng nach dem Zweiphasen-Schema bei den Frauen beider Versuchsgruppen auch zu der erwünschten Ovulationshemmung geführt haben könnte, wurden die Proges-

teron-Serum-Werte der Frauen beider Kollektive jeweils am 15., 18. und 22. Zyklustag radioimmunologisch bestimmt.
Als Hinweis auf eine erfolgte Ovulation werden in unserem Labor Progesteron-Serum-Werte in der Lutealphase über 2,5 ng/ml angesehen.
Tab. 15 und 15 a zeigen die Ergebnisse dieser Bestimmung bei Frauen mit und ohne Ileojejunostomie.
Außer bei der Probandin E.H., bei der am 18. Zyklustag ein Progesteron-Wert von 2,5 ng/ml und am 22. Zyklustag sogar ein Wert von 10,1 ng/ml gemessen wurde, liegen die Progesteron-Werte aller Probandinnen beider Kollektive am 18. und 22. Zyklustag unter 2,5 ng/ml.

5. Diskussion

5.1. Kritische Vorbemerkungen

5.1.1. Zur Patientinnenauswahl und Versuchsanordnung

Ebenso wie die beiden einzigen vergleichbaren Untersuchungen in der Literatur ist der Patientinnenumfang der vorliegenden Studie gering und gestattet daher keine statistisch gesicherten Aussagen. Dies liegt in erster Linie an der äußerst kleinen Zahl adipöser Patientinnen mit ileo-jejunaler Bypass-Operation, von denen sich nur einige bereitfanden, an einer derart aufwendigen Studie teilzunehmen. Darüber hinaus stieß die Rekrutierung übergewichtiger Kontroll-Probandinnen auf unerwartete Schwierigkeiten, da diese Personengruppe den oralen Kontrazeptiva gegenüber eine äußerst kritische Haltung einnahm. Ihr Hauptargument war das bei Adipösen erhöhte thromboembolische Risiko. Es blieb daher für diese Studie nichts anderes übrig, als auf Strukturgleichheit bezüglich des Gewichtes zu verzichten. Ähnliches gilt auch für die Inkongruenz der Altersverteilung bei Patientinnen und Kontrollen.

5.1.2. Zum Einfluß des Körpergewichts und des Fettgewebes auf die Pharmakokinetik

Auf den ersten Blick liegt die Annahme nahe, daß für eine Studie wie der hier vorgelegten die Körperzusammensetzung und -masse für die Pharmakokinetik der analysierten Hormone von großer Bedeutung ist. So finden sich z.B. beim Menschen 1-3 h nach i.v.-Applikation von Ethinylestradiol 0,7% der injizierten Menge im Endometrium, 0,7% im Myometrium, 0,13% in den Ovarien, 0,3% im Plasma sowie 0,2% im Fettgewebe, jeweils in % der applizierten Dosis/100 g Gewebe gemessen (Reed et al. 1972). Unter der Annahme einer homogenen Verteilung des EE im gesamten Fettgewebe sowie einem durchschnittlichen Anteil des Fettgewebes von 18,8% am Gesamtkörpergewicht ergibt sich somit für das Gesamtfettgewebe einer normalgewichtigen

Frau ca. 1 h nach Applikation des synthetischen Östrogens ein EE-Gehalt von 28,2% sowie nach 24 h von nur noch 6,8%. Nach diesen Untersuchungen dient das Fettgewebe somit nicht als Langzeitspeicher für das verabreichte Östrogen, seine Masse könnte jedoch kurzfristig die Blutspiegel beeinflussen.

Auch Bleau et al. fanden 1974 beim Menschen nach intravenöser Verabreichung von Testosteron, Östron und Östradiol zwar einen Zusammenhang zwischen der in-vivo-Aufnahmekapazität des Fettgewebes und dem Ausmaß der Fettsucht dergestalt, daß das Gesamtfettgewebe Adipöser eine höhere prozentuale Aufnahmefähigkeit hatte, jedoch keinen Beweis für eine Funktion als Langzeitspeicher und somit wahrscheinlich eher als Verteilungspool diene. Allerdings wurde ihre Studie an braunem Fettgewebe durchgeführt, das wiederum ein anderes Stoffwechselverhalten zeigt als weißes Fettgewebe.
Fishman et al. zeigten 1975, daß Adipöse nach i.v.-Applikation von Östradiol zwar vermehrt Östriol bilden und auch ausscheiden, aber auch nur im Vergleich zu Anorexia-Nervosa-Patientinnen, die als Kontrollen dienten.

Von besonderer Bedeutung für die hier angeschnittene Frage sind die Untersuchungen von Fotherby (1982), Reed et al. (1972) sowie Talwar und Berger (1977) und Kaufmann et al. (1981); in keinem Fall konnte eine Abhängigkeit der Pharmakokinetik bzw. der Bioverfügbarkeit der auch von uns eingesetzten Steroide vom Körpergewicht nachgewiesen werden. Ebenso fanden Stadel et al. 1980 nach Gabe von 50 µg EE bzw. Mestranol, daß von den überprüften Variablen wie Zeitpunkt der Pilleneinnahme, Zyklusdauer, Rasse, Alter, Gewicht, Größe, Blutdruck, Zigaretten- und Alkoholkonsum sowie die Gesamtdauer der Pilleneinnahme lediglich der Zeitpunkt der Tablettenapplikation sowie der Zyklustag den Blutspiegel beeinflussen.

Noch eher wäre bei dem Gestagen mit einer Abhängigkeit der Blutspiegel von der Fettmasse zu rechnen. Seit langem ist ja bekannt, daß das während der Schwangerschaft in hoher Konzentration vorliegende Progesteron aufgrund seiner Lipidlöslichkeit in erheblichen Mengen im Fettgewebe gespeichert werden kann; ja die Progesteronkonzentration kann unter diesen Bedingungen sogar höhere Konzentrationen als im peripheren Blut erreichen (Kaufmann und Zander, 1956, aus: Handbuch der experimentellen Pharmakologie, XXII,1).

Ein ausgesprochener Depoteffekt in direkter Korrelation zur Menge des Fettgewebes ist insbesondere vom Cyproteronacetat her bekannt, und zwar sowohl nach oraler als auch i.m.-Applikation (Hammerstein et al. 1969).
Eine darauf zurückzuführende Verzögerung der Entzugsblutung ist allerdings nur bei Gestagenaktivitäten nachweisbar, die grob geschätzt um den Faktor 20 über denen liegen, die hier zur Diskussion stehen. Bei kleineren Cyproteronacetat-Dosierungen, wie sie mit 2 mg in dem oralen Kontrazeptivum Diane^{R} vorliegen, spielt ein solcher Depoteffekt bei Anwendung klinischer Kriterien keine Rolle mehr. Ihre Gestagenpotenz entspricht in etwa derjenigen der hier untersuchten Präparate, die wir zudem sequentiell applizierten.

Untersuchungen zur Frage der Abhängigkeit der Pharmakokinetik der Gestagene vom Körpergewicht bzw. Fettgewebe in vergleichbaren Dosierungen liegen von Fotherby et al. (1978) vor, die nach oraler Gabe von Norethisteron keine Abhängigkeit des Metabolismus vom Körpergewicht fanden. Zwei Untersuchungen an indischen Frauen mit Untergewicht und verminderter Pharmakokinetik können hier außer Betracht bleiben (Pravad et al. 1979; Madhavan et al. 1979).
Vieles spricht somit für die Annahme, daß die in unserer Studie verwendeten Östrogene und Gestagene in ihrer Pharmakokinetik nicht nennenswert von der Fettmasse abhängen.

Durch Adipositas bedingte Gewichtsunterschiede zwischen den beiden Patientinnengruppen sind mithin als Ursache für die reduzierten Plasmaspiegel der operierten Patientinnen unwahrscheinlich.

5.1.3. Andere mögliche Einflußfaktoren auf die Pharmakokinetik

Noch unwahrscheinlicher ist, daß das Auseinanderweichen der Lebensalter zwischen den beiden Prüfgruppen zu einer Beeinflussung der Ergebnisse geführt hat. Experimentelle Untersuchungen hierzu liegen jedoch lediglich bei älteren, allerdings normalgewichtigen bzw. auf ihre Gewichtsunterschiede nicht überprüften Männern vor, die keinerlei Veränderungen der Bioverfügbarkeit erbrachten (Becker et al. 1980).

In unserer Studie blieb desweiteren eine Anpassung der Medikation an den individuellen Tagesrhythmus sowie die Eßgewohnheiten der Frauen, von denen z.B. die unterschiedliche Magenfüllung bestimmt wird, unberücksichtigt, ebenso wie eine gänzlich unwahrscheinliche Interaktion der kontrazeptiven Steroide mit den bei den operierten Frauen zur Aufrechterhaltung ihrer vitalen Funktionen substituierten Elektrolyten und Vitaminen. Andere Medikamente wurden weder von den Patientinnen noch den Kontrollen eingenommen. Somit fallen EE-Erhöhungen durch z.B. Vitamin-C-Zufuhr (Back et al. 1981) oder Verminderungen durch Enzyminduktion der mischfunktionellen Oxydasen der Lebermikrosomen, wie sie durch z.B. Phenytoin oder Phenobarbiton bzw. Antibiotika wie Chloramphenicol bekannt sind, fort.
Schließlich sind unsere Ergebnisse strenggenommen nur für die hier verwendete Galenik des Schering-Präparates gültig, doch die entspricht nach Aussagen der Schering AG derjenigen kommerzieller Präparate.

5.1.4. Zur radioimmunologischen Bestimmung der geprüften Steroide

Beim Vergleich der radioimmunologischen Bestimmung von EE und d-Ng aus der Literatur (s. Tab. 16 u. 17) mit den eigenen Werten zeigen sich bei in etwa gleicher Dosierung und Applikationsweise in Abhängigkeit von der Bestimmungsmethode unterschiedliche Plasmawerte. Obwohl dem RIA in unserer Studie eine Säulenchromatographie zur Abtrennung kreuzreagierender Substanzen vorgeschaltet wurde, liegen die eigenen Daten durchschnittlich etwas höher als die in der Literatur ersichtlichen und zwar auch im Vergleich zu solchen, die ohne Chromatographie ermittelt worden waren. Wiederfindungskontrollen ergaben jedoch eine mittlere Ausbeute von 76,4 % bei einer Standardabweichung von ± 1,6 % (n = 125), wobei auf 100 % umgerechnet wurde.

5.1.5. Zur Vergleichbarkeit mit anderen Studien

Die schwedische Untersuchung von Johansson und Kral, die 1976 an 6 Frauen im Alter von 19 bis 44 Jahren mit End-zu-Seit-Ileojejunostomie durchgeführt wurde, wobei normalgewichtige Frauen als Kontrollen dienten, unterscheidet sich insofern von der eigenen, als lediglich die Resorption von Norethindron und d-Ng überprüft, also auf die Applikation einer Östrogen-Komponente verzichtet wurde. Des weiteren wurde das Gestagen nur einmalig appliziert. Johansson und Kral machen allerdings in ihrer Studie weder Angaben bezüglich der verabreichten Menge an Norethindron und d-Ng noch geben sie an, wieviel Stunden nach oraler Einnahme die maximalen Serumspiegel gemessen wurden. Die Kontrollen erreichten einen mittleren Serumspiegel von 20,8 ng/ml Norethindron und von 4,25 ng/ml d-Ng, die operierten Frauen von 5,0 ng/ml für Norethindron und von 1,63 ng/ml d-Ng, mithin - vergleichbar mit unseren Daten - 38 % der d-Ng-Serum-Konzentration der Kontrollgruppe. Eine mögliche Ursache für die ver-

minderten Serum-Spiegel der operierten Frauen wäre nach Ansicht dieser Autoren unter Umständen in den ebenfalls verminderten SHBG-Spiegeln der Adipösen zu vermuten und nicht nur in der Malabsorption.

Die zweite Studie zu dieser Problematik, eine Arbeit von Anderson et al. (1982), unterscheidet sich von unserer zum einen in einer anderen Applikationsweise der Hormone, nämlich jeweils 2 h nach den Mahlzeiten, sowie einem anderen Östrogen, dem Östradiol, statt des in unserer Studie verwendeten (synthetischen) Ethinylestradiols. Ein weiterer Unterschied lag auch darin, daß die Patientinnen als ihre eigenen Kontrollen dienten: Anderson et al. führten ihre Untersuchung vor und ein Jahr nach der Operation durch.
Diese Autoren fanden jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den 12 operierten Frauen und den 6 Kontrollen: Sie applizierten 4 mg Östradiol und 2 mg Östriol zusammen mit 125 µg d-Ng. 4 - 8 h nach Tabletteneinnahme hatten beide Gruppen einen maximalen Serumspiegel von ca. 0,7 - 1,0 nmol/l für Östradiol und ca. 0,15 - 0,25 nmol/l für Östriol. Die maximalen Serum-Werte für das Gestagen lagen bei 0,8 nmol/l, und zwar 1 - 4 h nach Applikation. Im Gegensatz zur Studie von Johansson und Kral hatten die Probandinnen von Anderson et al. keine veränderten SHBG-Werte. Nach Ansicht dieser Autoren könnte möglicherweise weniger der ileojejunale Bypass als vielmehr die Adipositas selbst ursächlich für die verringerten Serum-Spiegel kontrazeptiver Steroide sein, eine Annahme, die jedoch eher unwahrscheinlich ist, wie oben dargelegt werden konnte.

Allen drei Studien gemeinsam ist der geringe Probandinnenumfang, so daß - ähnlich wie in unserer Untersuchung nach Rücksprache mit dem Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation der FU Berlin - auch in den beiden anderen Arbeiten keine statistisch gesicherten Aussagen gemacht werden konnten.

Um es vorweg zu nehmen, stehen die eigenen Ergebnisse in guter Übereinstimmung mit Johansson und Kral, aber in gewissem Widerspruch zu den Arbeiten von Anderson et al.

5.2. Bioverfügbarkeit von Ethinylestradiol

Wie sich aus der Literatur ergibt, finden sich die EE-Serumgipfel zwischen 1 und 2 h nach oraler Gabe des Steroids (Tab. 16 u. 17). Betrachtet man zunächst unsere Werte für die Kurzzeitaufnahme von EE (Abb. 11), so zeigt sich, daß in beiden Versuchsgruppen das Maximum der EE-Blutspiegel etwa 2 Stunden nach Östrogeneinnahme zu finden war. Insofern ergibt sich für unsere beiden Versuchsgruppen kein Unterschied untereinander und zu der Literatur (s. Tab 16 u. 17). Für noch genauere Angaben wären Blutentnahmen in noch kürzeren Abständen erforderlich gewesen. Das hätte man jedoch den Patientinnen nicht zumuten können. Auch in den einschlägigen Publikationen über die (Plasma-) Serumspiegel nach oraler Gabe von EE werden die Einstundenintervalle nicht unterschritten. Bis auf gewisse regionale Unterschiede, die sich am deutlichsten in der Übersicht von Goldzieher et al. (1980) bzw. Fotherby et al. (1981) zeigen, finden sich unsere Ergebnisse somit in guter Übereinstimmung mit der Literatur. Daraus läßt sich schließen, daß unter den gewählten Bedingungen keine Störungen der Resorptionsgeschwindigkeit gegeben sind.

Was die EE-Maxima in quantitativer Hinsicht anbelangt, so wurden vom Kollektiv der Frauen ohne Ileo-Jejunostomie Serumspiegel von 62-660 pg/ml erreicht, die entsprechenden Werte der Frauen mit Dünndarm-Bypassoperation lagen hingegen nur bei 33-220 pg/ml. Rechnet man diese Werte auf die Körperoberfläche um, so ergeben sich die Kurven der Abb. 11: Die Frauen mit normaler Magen-Darm-Passage erreichen im Durchschnitt 2 Stunden nach Einnahme des Präparates einen Serumspiegel von 122 pg/ml/m^2, die operierten Frauen zum gleichen Zeitpunkt nur einen durchschnittlichen Serumspiegel von 41

Tab.: 16

Übersicht über einige in der Literatur veröffentlichte Studien über die Resorption von EE nach oraler Applikation

applizierte Substanzmenge	t_{max} (h)	c_{max} (pg/ml)	Autor
50 µg EE	1	400	De la Pena, A. et al. (1975)
80 µg EE	1	440	
30 µg EE	2	50-90	Nilsson, S. u. Nygren, K-G. (1978)
50 µg EE	2	95-135	
100 µg EE	1,5-4	140-250	Hümpel et al. (1979)
50 µg EE	4,9-18,5	48,6-128	Stadel et al. (1980)
50 µg EE	2	62-660	eigene Ergebnisse, Frauen ohne Ileojejunostomie
50 µg EE	2	26-220	eigene Ergebnisse, Frauen mit Ileojejunostomie

Tab.: 17

Übersicht über einige in der Literatur veröffentlichte Studien zur Resorption von d-Ng bzw. EE in Kombination mit einem Gestagen nach oraler Applikation

applizierte Substanzmenge	t_{max} (h)	EE c_{max} (pg/ml)	d-Ng c_{max} (ng/ml)	Autor
250 µg d-Ng	2	---	4-7	Victor et al. (1975)
75 µg d-Ng	0,5-3	---	1,5-2	Stanczyk et al. (1975)
250 µg d-Ng + 50 µg EE	2	---	3,3-5,1	Weiner et al. (1976)
50 µg EE + 1 mg Norethisteron	2	1000	ca. 4	Fotherby u. Warren (1976)
250 µg d-Ng + 50 µg EE	2,2±1,3	---	7,1±2,0	Hümpel et al. (1977)
50 µg EE + 1 mg Norethindron	1	422±128	7,26±1,06	Pasqualini et al. (1977)
150 µg d-Ng + 30 µg EE	1,25-2 3-4	60-160 ---	--- 2,7-4,2	Lähteenmäki u. Nilsson (1978)
150 µg d-Ng + 30 µg EE	2	ca. 1,53 nMol/l	ca. 11,3 nMol/l	Morris et al. (1978)
50 µg EE + 4 mg Megestrolacetat	3	80	---	Nilsson et al. (1978)
50 µg EE + 2 mg Cyproteronacetat	1,6±0,6	80±30	11±3,4	Duisterberg et al. (1979)
50 µg EE allein bzw. in Komb.mit 1 mg Norethindron oder 3 mg Noreth.	2	128	---	Back et al. (1979)

Tab.: 17 Fortsetzung

applizierte Substanzmenge	EE t_{max} (h)	EE c_{max} (pg/ml)	d-Ng c_{max} (ng/ml)	Autor
80 µg Mestranol + 1 mg Norethindron	10-12	114±8	---	Kaul et al. (1981)
50 µg EE + 125 µg d-Ng	13,1±3	134,4±63,8	---	Kaufmann et al. (1981)
30 µg EE + 150 µg d-Ng	11,6±2,5	81,6±33,1	---	Kaufmann et al. (1981)
30 µg EE + 150 µg d-Ng bzw. 250 µg d-Ng	1 2 2	103±25 --- ---	--- 3,6±0,6 5±0,7	Back et al. (1981)
50 µg EE + 1 mg Norethisteron	1	603-1717	---	Fotherby et al. (1981)
250 µg d-Ng + 50 µg EE	2	---	7,07-15,7	eigene Ergebnisse, Frauen ohne Ileojejunostomie
250 µg d-Ng + 50 µg EE	2	---	3,4-7,5	eigene Ergebnisse, Frauen mit Ileojejunostomie

pg/ml/m², mithin 30% des Wertes gesunder Frauen, was in etwa auch den planimetrischen Ergebnissen entspricht.
Eine Einzelanalyse der Patientinnen zeigt aber, daß nur bei 3 der 6 Frauen extrem niedrige Serumspiegel registriert werden konnten, während die übrigen 3 Kurven noch an die der gesunden Frauen heranreichten. Umgekehrt fand sich unter dieser Kontrollgruppe eine Frau, die ebenfalls extrem niedrige Serumspiegel erreichte. Diese Abweichungen lassen sich nicht mit spezifischen anamnestischen Daten oder anderen Umständen in Kongruenz bringen, insbesondere auch nicht mit den individuellen Gewichten. So zeigt ein Vergleich der Tab. 2 und 2 a mit den Abb. 3 und 4, daß von den Frauen mit Ileo-Jejunostomie gerade die Probandinnen mit dem geringsten Körpergewicht die niedrigsten EE-Serumspiegel erreichen.

Die durchschnittliche Bioverfügbarkeit von EE wird mit etwa 40% angegeben (Back et al. 1979 und 1981); dieser relativ geringe Wert ist auf einen ausgeprägten "First-pass-" Metabolismus zurückzuführen, der in einem hohen Anteil während der Resorptionsphase in der Darmwand und auch der Leber unter Bildung von Sulfatkonjugaten abläuft. Betrachtet man die grob planimetrierten Flächen unter den beiden Resorptionskurven der Abb. 11, dann beträgt das Verhältnis gesunde Frauen zu Patientinnen 2,6 zu 1. Legt man die o.g. Bioverfügbarkeit zugrunde, dann beträgt die Bioverfügbarkeit in dem Patientinnenkollektiv nur noch 15%.

Möglicherweise wird das oral aufgenommene Steroid schneller in tiefergelegene Darmabschnitte transportiert, in denen keine Resorption mehr stattfindet, nämlich den unteren Dünndarm sowie den Dickdarm. Eine andere denkbare Situation könnte darin liegen, daß die Transportproteine bei den betroffenen Frauen aufgrund der nicht seltenen Beeinträchtigung der Leberfunktion vermindert sind, so daß eine Erhöhung der metabolischen Clearance-Rate erfolgt. Dazu wäre allerdings zu fordern, daß nur die Synthesekapazität der Leber für Proteine gestört ist, nicht aber die Leistungsfähigkeit des Cytochromoxydasesystems, über das die synthetischen Steroide inakti-

viert und ausscheidungsfähig gemacht werden.
Obwohl die Werte auf die Körperoberfläche normiert worden sind, kann man darüber hinaus nicht ausschließen, daß eine unterschiedliche Speicherung im noch reichlich vorhandenen Fettgewebe bei den operierten Frauen eine Rolle spielt bzw. Unterschiede im Muskel-Fettverhältnis den Metabolismus beeinflussen, obwohl, wie an anderer Stelle bereits erwähnt, zumindest für das von uns verwendete Östrogen keinerlei Hinweis in der Literatur besteht.

Unsere Ergebnisse decken sich im übrigen mit den Feststellungen anderer Arbeitsgruppen, die die Resorption von oralen Kontrazeptiva bei nicht operierten Frauen untersucht haben (s. Tab. 16 u. 17). Auch sie fanden erhebliche inter- und intraindividuelle Schwankungen der Serumspiegel, für die sie keine ausreichende Erklärung geben konnten. Stadel et al. (1980) stellten fest, daß auch nach strenger Standardisierung von Pilleneinnahme, Zyklustag sowie Blutentnahme mehr als 70 % der gemessenen EE-Variationen zwischen den Probandinnen bestehen blieben, wobei sicherlich auch die kleinen Fallzahlen verantwortlich zu machen sind.

Auch bezüglich der maximalen EE-Serum-Konzentrationen besteht in der Literatur eine große Variationsbreite. Die Werte schwanken von 48,6 pg/ml (Stadel et al. 1980) bis 1000 pg/ml (Fotherby und Warren 1976). Eine Zusammenfassung vergleichbarer Studien geben Tab. 16 und 17. Unterschiede in der Bestimmungsmethodik, der Galenik oder der Bioverfügbarkeit unterschiedlicher Präparate trotz gleichen EE-Gehaltes mögen hierfür ursächlich in Frage kommen.

Daß sich schließlich im Verlauf eines Behandlungszyklus individuelle Schwankungen der EE-Serum-Spiegel ergaben, steht im Einklang mit den Untersuchungen von Lähteenmäki und Nilsson (1978) sowie Kaufmann et al. (1981). Betrachtet man die individuellen Kurvenverläufe in Abb. 6 im einzelnen, so wird deutlich, daß die Mehrzahl der Probandinnen ohne Ileo-Jejunostomie ein Plateau der EE-Serumspiegel am 5. bis

6. Zyklustag erreicht bei erheblichen Schwankungen um diesen Plateauwert zwischen dem 7. und 25. Zyklustag. Bei 2 der gesunden Frauen kam es gegen Ende des Zyklus zu einer Zunahme bzw. Kumulation des EE-Serumspiegels, wie sie auch Kaufmann et al. 1981 beschreiben.

Auch die Probandinnen mit Dünndarmbypass-Operation (Abb. 5) erreichen ein zwar konstantes, doch niedrigeres Plateau mit nur geringfügigen Schwankungen um einen Wert von 30 bis 40 pg/ml/m², wo hingegen die Kontrollgruppe um Werte von 75 bis 110 pg/ml/m² EE schwankt, mithin der Serumspiegel im Durchschnitt doppelt so hoch liegt.
Auch hier liegen unsere Ergebnisse in guter Übereinstimmung mit den Daten aus der Literatur (s. Tab. 16 u. 17). So geben Lähteenmäki und Nilsson (1978) für ihre Probandinnen Schwankungen der EE-Serumspiegel über den Zyklus von 60 - 140 pg/ml an. Kaufmann et al. (1981) beschreiben ebenfalls, daß ihre Probandinnen in den ersten Zyklustagen einen durchschnittlichen EE-Plateau-Wert von 46 - 140 pg/ml erreichten, um den sie im weiteren Zyklusverlauf variierten.

5.3. Bioverfügbarkeit von d-Ng

Ein prinzipiell der EE-Aufnahme vergleichbares Bild fand sich auch beim d-Ng. Im Einklang mit der Literatur wurden bei unseren Patientinnen bzw. Kontrollen maximale Blutwerte zwischen 1 bis 2 h nach Einnahme des Präparates erreicht. Wie aus Tab. 17 hervorgeht, fanden auch Victor et al. (1975), Weiner et al. (1976) sowie Hümpel et al. (1977) die maximalen d-Ng-Serumspiegel ebenfalls 2 h nach oraler Gabe von 250 µg d-Ng.

Unter Vernachlässigung der Normierung auf die Körperoberfläche ergeben sich in der Kontrollgruppe ohne Dünndarm-Operation maximale Serumspiegel von 7,01 bis 15,7 bzw. nach Umrechnung auf die Körperoberfläche im Durchschnitt ein maximaler Serumspiegel von 6,4 ng/ml/m² d-Ng. Im Kollektiv der Patientinnen mit Ileo-Jejunostomie wurde hingegen zum

gleichen Zeitpunkt lediglich ein Serumspiegel von durchschnittlich 2,52 ng/ml/m² d-Ng gemessen, also nur 40% des Wertes der gesunden Frauen. Insgesamt differieren die Einzelwerte des d-Ng zwischen den Patientinnen und Kontrollen deutlicher als beim EE: Nur eine Frau aus der Kontrollgruppe lag mit ihrem d-Ng-Serumspiegel so niedrig, daß sie an die veränderten d-Ng-Serumwerte der operierten Frauen heranreichte.

In Analogie zu den Ergebnissen der EE-Plasma-Bestimmungen fanden sich auch beim Levonorgestrel erhebliche interindividuelle Schwankungen zwischen den einzelnen Probandinnen, jedoch konnten wir auch hier beobachten, daß unsere Werte durchschnittlich etwas höher liegen als sie z.B. von Victor et al. (1975) mit 4-7 ng/ml oder von Weiner et al. (1976) mit 3,3-5,1 ng/ml gemessen wurden.

Auch im weiteren Resorptionsverhalten ergaben sich beim d-Ng dem EE vergleichbare Ergebnisse. Aus den individuellen Resorptionskurven (Abb. 14) geht hervor, daß sowohl die operierten Frauen als auch die Kontrollen einen relativ konstanten d-Ng-Serumspiegel erreichten: Bei den gesunden Frauen bewegt sich der durchschnittliche Serumwert um 5 ng/ml/m², im Kollektiv der Frauen mit Ileo-Jejunostomie um 3 ng/ml/m². Auch hier befinden sich unsere Ergebnisse wiederum in guter Übereinstimmung mit denen von Victor et al. (1975) und Weiner et al. (1976), deren Versuchspersonen ebenso wie die von Lähteenmäki und Nilsson (1978) über den Zyklus relativ konstante Serumspiegel erreichten.

Zur Erklärung dieser Serumspiegel-Unterschiede lassen sich dieselben Überlegungen heranziehen, wie sie für die EE-Resorption dargelegt worden sind. Soweit es die individuellen Variationen in den Gruppen betrifft, ist an die unterschiedlich große (noch vorhandene) Resorptionsfläche zu denken.

Darüberhinaus könnte auch eine unterschiedliche SHBG-Konzentration im Serum, an das d-Ng gebunden wird, für die ge-

fundenen Differenzen Bedeutung besitzen. Die Verhältnisse sind insofern verwickelt, als Levornorgestrel nach Johansson und Kral (1976) dieses Trägerprotein senkt, während die SHBG-Konzentration durch EE erhöht wird und zwar dosiskorreliert (Pogmore et al. 1979). Eine weitere Bindung ist dann mit größerer Kapazität aber geringerer Spezifität an Albumin gegeben.

Vereinfachend läßt sich sagen, daß die metabolische Clearance-Rate, die also ein Maß für die Geschwindigkeit der Verstoffwechslung und Eliminierung dieser Substanzen darstellt, um so geringer ist, je höher der SHBG-Gehalt des Blutes ist. Ein niedriger SHBG-Gehalt würde demnach eine schnellere Verstoffwechslung des zugeführten Gestagens und damit niedrigere Blutwerte bedingen.
Tatsächlich sind verminderte SHBG-Werte von Johansson und Kral (1976) mitgeteilt worden. Die verminderte SHBG-Konzentration des Blutes dieser Frauen könnte also auch zu den niedrigeren d-Ng-Blutspiegeln neben der verminderten Resorptionsfläche beitragen.

5.4. Ovulationshemmung

Wenngleich mit unserer Studie nur ein Beitrag zur Resorption kontrazeptiver Steroide geleistet werden sollte und nicht ein solcher zur Kontrazeption nach Dünndarmausschaltung, bot sich ein Überprüfung der suppressiven Wirkung des Sequenzpräparates auf die Gonadotropin-Ausschüttung und damit verbunden auf die Ovulation an.

Wie aus Tab. 15 und 15 a ersichtlich wird, bestanden bezüglich der Serumkonzentrationen für FSH, LH und PRL zwischen den beiden Gruppen initial keinerlei Unterschiede. Bei fast allen Frauen beider Gruppen kam es zu keinem Anstieg zur Zyklusmitte bzw. zu einem präovulatorischen Gipfel und gegen Ende des Zyklus fielen die Serumspiegel physiologisch bei allen Frauen ab.

Stichprobenartige Progesteronbestimmungen in der Lutealphase am 15., 18. und 22. Zyklustag sprachen ebenfalls für eine Ovulationshemmung. Nur ein Progesteronwert lag in der Mitte der Gelbkörperphase über 2,5 ng/ml, was möglicherweise auf eine Durchbruchovulation zurückzuführen ist (Probandin E.H. aus der Gruppe der operierten Frauen). Beim Progylut^{R}, einem ähnlichen Zweiphasenpräparat mit Norethisteronacetat statt Levornorgestrel, kommt es nach nicht publizierten Informationen des Herstellers in 3-5% zu derartigen Durchbruchovulationen.

Erwähnt sei noch, daß unter Östrogengabe in Abhängigkeit vom Präparat und der Dosis der PRL-Spiegel im Serum ansteigen kann (Derricks-Tan und Taubert 1976; Abu-Fadil et al. 1975) und zwar vermutlich über eine Hemmung des Prolactin-Inhibiting-Factor (PIF), wie von Bellmann et al. 1978 gezeigt. Ein solcher PRL-Anstieg wurde außer bei den Probandinnen G.T. und G.B. aus der Kontrollgruppe nicht beobachtet.

5.5. Schlußfolgerungen

Die eigenen Untersuchungen zum Thema der Bioverfügbarkeit kontrazeptiver Steroide bei Patientinnen mit Ileo-Jejunaler Bypass-Operation haben niedrigere Blutspiegel von EE und d-Ng nach oraler Applikation bei dieser Patientinnengruppe im Vergleich zu normalen Kontrollen ergeben.
Eine statistische Signifikanz der Unterschiede ließ sich ebenso wie bei den anderen beiden Arbeiten zu diesem Thema wegen der kleinen Zahl und der großen Streuung nicht herausarbeiten.
In jedem Fall ist an eine verminderte Resorption angesichts der ausgeschalteten Darmabschnitte zu denken.

Ob die geringe Bioverfügbarkeit der kontrazeptiven Steroide nach Bypass-Operation heuristischen Wert für die hormonale Kontrazeption besitzt, läßt sich zwar abschließend nicht klären. Doch weisen auch andere Beobachtungen beispiels-

weise kontrazeptiver Versager bei Malabsorption in dieselbe Richtung.

In jedem Fall dürfte es ratsam sein, Patientinnen mit einer derartigen Bypass-Operation oder sonstigen Ausfällen großer Darmabschnitte keine niedrig-dosierten oralen Kontrazeptiva ("Mikropille" und "Minipille") zu verordnen.
Vorsicht ist auch bei den echten Sequenzpräparaten geboten. Bei gleichzeitiger Gabe von Medikamenten wie z.B. Rifampicin, Hydantoin-Präparaten und Barbituraten, die zur Induzierung des Arzeneimittel-abbauenden Enzymsystems in der Leber führen, wird die Wirkung oraler Kontrazeptiva infolge additiver oder möglicherweise auch sich potenzierender Effekte vollends unsicher. Ein Wechsel auf nicht-hormonale Mittel der Empfängnisverhütung ist in solchen Fällen unbedingt geboten.

Ob man so weit gehen sollte, wie Johansson (1976), der orale Kontrazeptiva generell als nicht sicher bei diesem Patientinnenkreis ansieht, ist zu bezweifeln.

6. Zusammenfassung

Wir haben in unserer Studie untersucht, ob bzw. in welcher Höhe nach Gabe der beiden Komponenten oraler Kontrazeptiva, EE und d-Ng von Frauen resorbiert wurden, bei denen wegen extremer Adipositas eine Verkürzung der Darmstrecke durch Ileojejunostomie durchgeführt worden war.
6 Frauen mit Dünndarm-Bypass und 5 gesunde Frauen als Kontrollen erhielten über einen Zyklus täglich 50 µg EE in Kombination mit 25o µg d-Ng ab dem 15. Zyklustag im Sinne einer Sequenzmedikation. EE und d-Ng wurden jeweils am 1. Tag der Applikation über einen Zeitraum von 4 h radioimmunologisch im Serum bestimmt, an den übrigen Tagen der Studie in zweitägigem Abstand 1 h nach Einnahme.

Die Frauen mit Bypass-Operation erreichten ebenso wie die gesunden Frauen 2 h nach oraler Applikation maximale EE-Serum-Spiegel, jedoch nur bis zu 41 pg/ml/m² EE, was einer Serumkonzentration von 30% des Wertes von 122 pg/ml/m² EE entspricht, der zum gleichen Zeitpunkt im Durchschnitt bei den gesunden Frauen bestimmt wurde.
Im weiteren Zyklusverlauf erzielten die Frauen mit Ileojejunostomie eine durchschnittliche Serum-Konzentration von 30-40 pg/ml/m² EE. Dies entspricht 50% der durchschnittlichen EE-Serum-Konzentration der gesunden Frauen.

Das Serum-Maximum des Gestagen-Anteils lag bei beiden Gruppen 2 h nach oraler Applikation. Die Frauen mit Ileojejunostomie erreichten zu diesem Zeitpunkt einen durchschnittlichen d-Ng-Serum-Spiegel von 2,52 ng/ml/m² d-Ng, was 40% der Serum-Konzentration von 6,4 ng/ml/m² d-Ng entspricht, die zum gleichen Zeitpunkt im Durchschnitt bei den Kontrollen gemessen wurde.
Auch im Zyklusverlauf blieb die durchschnittliche d-Ng-Serum-Konzentration bei den operierten Frauen um 30-60% niedriger als bei den Kontrollen.

Es konnte somit nachgewiesen werden, daß die Patientinnen mit Ileojejunostomie deutlich niedrigere Blutspiegel von

EE und d-Ng nach oraler Applikation erreichten als die gesunden Kontrollen, wobei an eine verminderte Resorption angesichts der ausgeschalteten Darmabschnitte zu denken ist.

Eine generelle Unsicherheit oraler Kontrazeptiva bei Patientinnen mit dieser Darmoperation ist anzuzweifeln, jedoch sollte von der Verwendung niedrig-dosierter bzw. von echten Sequenzpräparaten abgeraten werden.

7. Literaturverzeichnis

Abraham G E (1975): Radioimmunoassay of steroids in biological fluids. J steroid biochem 6:261-270

Abu-Fadil S, deVane G, Siler T M and Yen S S C (1975): Effects of oral contraceptive steroids on pituitary prolactin secretion. Contraception 13(1):79-85

Anderson A N, Lebech P E, Sørensen T I A and Borggaard B (1982): Sex hormone levels and intestinal absorption of estradiol an d-norgestrel in women following bypass surgery for morbid obesity. Int J Obes 6:91-96

Ayromlooi J, Parsa H (1977): Pregnancy following jejunoileal bypass for obesity. Am J Obstet Gynecol 129:921-922

Back D J, Bates M, Breckenridge A M, Hall J M, MacIver M, Orme M L'E, Park B K, Rowe P H (1981): The pharmakokinetiks of levonorgestrel and ethinylestradiol in women - studies with ovran and ovranette. Contraception 23:229-239

Back D J, Breckenridge A M, Crawford F, MacIver M, Orme M L'E, Rowe P H and Watts M (1979): An investigation of the pharmacokinetiks of ethinylestradiol in women usingradioimmunoassay. Contraception 20:263-276

Back D J, Breckenridge A M, MacIver M, Orme M L'E, Purba H, Rowe P H (1981): Interaction of ethinylestradiol with asorbic acid in man. Br Med J 282:1516

Becker H, Düsterberg B und Klosterhalfen H (1980): Bioverfügbarkeit von Cyproteronacetat nach oraler und intramuskulärer Applikation bei Männern. Urol intern 35:381-385

Bellmann O, Bröschen-Zywietz C und Fichte K (1978): Serum konzentration von Prolaktin, Wachstumshormon und Alpha-Fetoprotein bei Langzeiteinnahme eines Cyproteronacetat-haltigen Kontrazeptivums. Geburtsh u Frauenheilk 38:549-554

Bleau G, Roberts K D and Charpdelaine (1974): The in vitro and in vivo uptake and metabolism of steroids in human adipose tissue J Clin Endocrinol Metab 39:236-246

Brenner F, Goebelsmann U, Stanczyk F and Mishell D (1980): Serum levels oft ethinylestradiol following its ingestion alone or in oral contraceptive formulations. Contraception 22:85-95

Buchwald H (1964): Vit. B_{12} absorption deficiency following bypass of the ileum. Am J Dig Dis 9:755-758

De la Pena A, Chenault C B and Goldzieher W (1975): Radioimmunoassay of unconjugated plasma ethinylestradiol in women given in an single oral dose of ethinylestradiol or mestranol. Steroids 25:773-780

Dericks-Tan J S E and Taubert H - D (1976): Elevation of serum prolactin during application of oral contraceptives. Contraception 14(1):1-7

Drill U A (1976): Is absorption of oral contraceptives affaceted by intestinal bypass for obesity? JAMA 235/22:2434

Dubois D and Dubois E F (1915): The measurement of the surface area of man. Arch Intern Med 15:868-881

Düsterberg B, Hümpel M and Wendt H (1979): Plasma levels of active ingredients after single and repeated administration of a new oral contraceptive containing 2 mg of cyproterone acetate and 50 µg of ethinyl estradiol (Diane^{R}) to five young women. Acta Obstet Gynecol Scand Suppl 88:27-31

Eriksson H and Gustafsson J Å (1971): Excretion of steroid hormones in adults. Steroids in faeces from adults. Eur J Biochem 18:146-150

Everett R, Crosby W and Welsh J (1974): Pregnancy after jejunoileal bypass for obesity. Sur Gyn Obst 139:215-216

Fishmann J, Boyar R and Hellmann L (1975): Influence of body weight on estradiol metabolism in young woman. J Clin Endocr Metab 41:989-991

Fotherby K and Warren R J (1976): Bioavailability of contraceptive steroids from capsules. Contraception 14:26o-267

Fotherby K amd Shrimanker K, Abdel-Rahman H A, Toppozada H K, de Souza J C and Coutinho E M, Koetsawang S and Nuklukarn P, Sheth U K, Mapa M K and Gopalan S, Plunkett E R, Brenner P F, Hickey M V and Grech E S, Lichtenberg R and Gual C, Molina R and Gomez-Rogers C, Kwon E and Kim S W, Chan T and Ratnam S S, Landgren B M, Shearman R P (1978): Rate of metabolism of Norethisterone in women from different populations Contraception 10(1):40-45

Fotherby K and Akpoviroro J, Abdel-Rahman H A and Toppozada H K, de Souza J C and Coutinho E M, Koetsawang S and Nukulkarn P, Sheth U K, Mapa M K and Gopalan S, Plunkett E R, Brenner P F, Hickey M V and Grech E S, Lichtenberg R and Gual C, Molina R and Gomez-Rogers C, Kwon E and Kim S W, Chan T and Ratnam S S, Landgren B M, Shearman R P, Goldzieher J W and Dozier T S (1981): Pharmacokinetiks of ethinylestradiol in women from different populations, Contraception 23:487-497

Goldzieher J W, Dozier T S and de la Pena A (1980): Plasma levels and pharmacokinetiks of ethinyl estrogens in various populations. Contraception 21:17-27

Hammerstein J und Cupceanu (1969): Behandlung des Hirsutismus mit Cyproteronacetat. DMW 16:829-834

Hammerstein J, Fotherby K, Goldzieher J W, Johansson E D B and Schwartz U (1979): Clinical pharmacology of contraceptive steroids. Contraception 20(2):187-200

Helsinger N, Rootwelt K (1969): Partial ileal bypass for surgical treatment of hypercholesterolemia. Nord Med 82: 1409-1412

Helton E D and Goldzieher W (1977): The pharmacokinetics of ethinyl estrogens. Contraception 15(3):255-284

Husemann B und Mrozek B ()1978): Methoden und Ergebnisse der chirurgischen Behandlung der extremen Fettsucht. Klinikarzt 7:129-142

Husemann B (1975): Die chirurgische Therapie von Adipositas und Hyperlipidämie. Verlag G Witzstrock GmbH Baden-Baden

Hümpel M, Wendt H, Dogs G, Weiß Chr, Rietz S and Speck U (1977): Intraindividual comparison of pharmacokinetic paramters of d-norgestrel, lynestrol and cyproteron acetate in 6 women. Contraception 16:199-215

Hümpel M, Nieuweboer B, Wendt H and Speck U (1979): Investigations of ethinylestradiol to specific consideration of a possible first-pass effect in women. Contraception 19: 421-432

Johansson E D B and Kral J G (1976): Oral contraceptives after intestinal bypass operations. JAMA 236/25:2847

John A H and Jones J A (1975): Gastroenteritis causing failure of oral contraception. Br Med J 5977:2o7-208

Kaufmann J M, Thiery M and Vermeulen A (1981): Plasma levels of ethinylestradiol during cyclic treatment with combined oral contraceptives. Contraception 24:589-602

Kaul L, Curry Ch L, Ahluwalia B S (1981): Blood levels of ethinylestradiol, caffeine, aldosterone and desoxycorticosterone in hypertensive oral contraceptive users. Contraception 23:643-651

Laatikainen T and Vikho R (1970): Unconjugated C_{19} and C_{21} steroids in human faeces. Ann Clin Res 2:350-353

Lähteenmäki P and Nilsson C G (1978): Plasma concentrations of EE and d-Norgestrel during two immediate postabortal and contraceptive cycles. Contraception 17:9-17

LoIudice T and Chandrakaar Ch (1980): Pregnancy and jejunoileal bypass: Treatment of complications with total parenteral nutrition. S Med J 73:256-258

Madhavan Nair K, Sivakumar B, Premak K and Rao B S N (1979): Pharmakokinetics of levonorgestrel in indian women belonging to low socio-economic group. Contraception 20(3):303-317

Morris S E, Scarisbrick JJ, Cameron E D H, Groom G V, Buckingham M S, Everitt J and Elstein M (1978): Comparison of plasma hormone changes using a "conventional" and a "paper" pill formulation of al low-dose oral contraceptive. Fert Steril 29:296-303

Nilsson S, Nygren K-G and Johansson E (1978): Ethinyl estradiol in human milk and plasma after oral administration. Contraception 17:131-138

Nilsson S and Nygren K-G (1978): Ethinyl estradiol in peripheral plasma after oral administration of 30 µg and 50 µg to women. Contraception 18:469-475

Olow B, Åkesson B-Å, Dencker H, Green A and Norryd C (1976): Pregnancy after jejuno-ileostomy because of obesity. Acta Chir Scand 142:82-83

Pasqualini J R, Costellet R, Protois M C, Hills J C and Kinel F A (1977): Plasma concentrations of ethinylestradiol and norethindrone after oral adminsitration to women. J Reprod. Fertil 49:189-193

Payne J H, DeWind L T and Commons R R (1963): Metabolic observations in patients with jejuno-colic shunts. Am J Surg 106:273-287

Payne J H and DeWind L T (1969): Surgical treatment of obesity . Am J Surg 118:141-146

Prasad K V S, Narasinga Rao B S, Sivakuma B and Prena K (1979): Pharmacokinetiks of norethindrone in indian women. Contraception 20(1):77-90

Pogmore J R and Jequier A M (1979): Effect of varying amounts of ethinyl oestradiol in the combined oral contraceptive on plasma sex hormone binding capacity in normal women. Br J Obstet Gynecol 86:563-567

Reed M J, Fotherby K and Steele S J (1973): Localisation of ethinylestradiol in the reproductive tract of women. J Endocrinol 58: 643-656

Salmon P A (1971): The results of small intestinal bypass operations for treatment of obesity. Surg Gynecol Obstet 132:965-972

Small D M, Downling R H, Redinger R (1972): The enterohepatic circulation of bile salts. Arch Int Med 130:552-560

Speck V, Wendt H, Schultze P E and Jentsch D (1976): Bioavailability and pharmacokinetics of cyproterone acetate-^{14}C and ethinylestradiol-^{3}H after oral administration as a coated tablet. Contraception 14:151-157

Spona J, Weiner E, Nieuweboer B, Hümpel M, Schneider W H F, Johansson E D B (1977): Injectable depot contraceptives on d-Norgestrel basis. Clinical pharmacokinetic studies with d-Norgestrel undecylate in women. Contraception 15: 413-428

Stadel B V, Sternthal P M, Schlesselmann J J, Douglas M B, Hall W D, Kaul L, Ahluwalia B (1980): Variation of ethinylestradiol blood levels among healthy women using oral contraceptives. Fert Steril 33:257-260

Stanczyk F Z, Hiroi M, Goebelsmann U, Brenner P F, Lumkin M E, and Mishell D R jr (1975): Radioimmunoassay of serum-d-norgestrel in women following oral and intravaginal administration. Contraception 12:279-298

Stanczyk F Z, Gale J A, Goebelsmann U, Nerenberg C and Matin S (1980): Radioimmunoassay of plasma ethinyloestradiol in the presence of circulating norethindrone. Contraception 22: 457-469

Talwar P P and Berger G S (1977): The relation of body weight to side effects associated with oral contraceptives. Brit Med J 1:1637-1638

Tuszewski M O, Raumba L, Socha Z (1979): Cicz i poró d po chirurgicznym leczenin otolósci sposobem Payne-de Winda Pol Tyg Lek 43:1671-1672

Victor A, Edqvist L-E, Lindberg P, Elamsson K and Johansson E D B (1975): Peripheral plasma levels of d-norgestrel in women after oral administration of d-norgestrel and when using intravaginal rings impregnated with d-norgestrel. Contraception 12:261-278

Weiner E, Victor A, Johansson E D B (1976): Plasma levels of d-norgestrel after oral administration. Contraception 14:563-570

Williams M C, Helton E D and Goldzieher J W (1975): The urinary metabolites of 17-alpha-ethinylestradiol-^{3}H im women. Chromatographic profiling and identification of ethinyl and non-ethinyl compounds. Steroids 25:229-245

Wills Ch E (1971): Obstetrical delivery after jejuno-ileostomy for obesity. JMA Georgia 6o:39-42

Zielske, F (1982): Laxantien und hormonale Kontrazeptiva. DMW 43:1650-1651

8. Danksagung

Herrn Professor Dr. Fred Zielske danke ich herzlich für die Überlassung des Themas dieser Arbeit. Trotz seiner schweren Krankheit gab er mir stets wertvolle Anregungen und seine Förderung, fand ich seine immerwährende Diskussionsbereitschaft bei der Niederschrift dieser Arbeit. Sein plötzlicher Tod während der Fertigstellung der Arbeit stimmte mich sehr traurig.

Herrn Professor Dr. Jürgen Hammerstein, Leiter der Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie, Sterilität und Familienplanung des Universitätsklinikum Steglitz, danke ich für seine spontane Bereitschaft, nach dem unerwarteten Tod meines Doktorvaters die weitere Betreuung zu übernehmen, sowie für seine Anregungen, Hilfe und Zeit, die er mir gewährte. Bedanken möchte ich mich bei ihm auch für die Überlassung von Laborkapazitäten, ohne die die Durchführung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Frau Dr. Janet Brotherton sowie den Assistentinnen des Hormonlabors, insbesondere Frau Brigitte Fachinger, danke ich dafür, daß sie stets freundliche und äußerst hilfreiche Arbeitsbedingungen geschaffen haben, sowie für die Durchführung einzelner RIA-Bestimmungen für FSH, LH und PRL.

Herrn Dr. Bernd Duisterberg, Dept. Pharmakokinetik der Schering AG, Berlin, danke ich für die freundliche Durchführung des d-Ng-RIA.

Herrn Professor Dr. Jochen Konradt, Chefarzt der Chirurgischen Abteilung des Behring-Krankenhauses, danke ich für seine Unterstützung bei der Kontaktaufnahme mit den operierten Patientinnen.

Herrn Dr. C.E. Cook, Research Triangle Institute, North Carolina, USA, danke ich für die freundliche Überlassung des EE-Antiserums.

Frau cand.med. Sigrid Jeep danke ich besonders herzlich für die mit großer Sorgfalt und viel Mühe durchgeführten Schreibarbeiten.

Der Grafikabteilung des Klinikum Steglitz danke ich für die technisch hervorragende Durchführung eines Teiles der Abbildungen, der Fotoabteilung sowie Frau Heide Mohs für die ausgezeichneten fotografischen Arbeiten.

Nicht zuletzt möchte ich mich ganz besonders herzlich bei meinen Probandinnen für ihre Bereitschaft und freundliche Kooperation bedanken. Ohne ihre Mithilfe wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Der Schering AG, Berlin, danke ich für die freundliche Überlassung von Kontrazeptiva.

9. Lebenslauf

Am 31. Mai 1951 wurde ich in Köln-Lindenthal als zweiter Sohn des Oberamtsrates a.D. Artin Barth und seiner Ehefrau Anni, geb. Koll geboren.

Von 1957 bis Mitte 1959 besuchte ich die Volksschule Köln-Mauenheim, von Mitte 1959 bis 1961 die Grundschule der Deutschen Schule Brüssel. Im April 1961 kam ich auf das Gymnasium dieser Schule, wo ich im 12. Schuljahr am 19. Juni 1969 die Reifeprüfung ablegte.

Nach dem Abitur begann ich im Wintersemester 1969/70 das Studium der Allgemeinen Biologie und Genetik an der Freien Universität Berlin, das ich am 29 April 1975 mit der Diplom-Prüfung abschloß.
Im Wintersemester 1974/75 begann ich an den medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin das Studium der Humanmedizin. Im März 1977 absolvierte ich die ärztliche Vorprüfung, im August 1978 den 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung und im August 1980 den 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung. Im Praktischen Jahr arbeitete ich jeweils 4 Monate auf der chirurgischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses Am Urban, der I. Medizinischen Klinik des Rudolf-Virchow-Krankenhauses und der Frauenklinik und Poliklinik des Universitätsklinikum Steglitz in Berlin.
Die schriftliche Prüfung des 3. Abschnittes der Ärztlichen Prüfung fand am 13. Oktober 1981, der mündliche Prüfungstermin am 6. November 1981 statt. Die Approbation als Arzt wurde mir am 16. November 1981 erteilt.

Von März bis Ende Mai 1982 arbeitete ich als Arzt im Gesundheitsamt Spandau. Seit dem 1. Juni 1982 bin ich als Wissenschaftlicher Assistent in der Klinik für Radiologie, Nuklearmedizin und Physikalische Therapie des Universitätsklinikum Steglitz tätig.